

Tesis de Posgrado

Síntesis de (alquilaminoalquil)-N-Bencilamidas de fórmula general [...] y estudios preliminares de sus propiedades farmacológicas

Baldessari, Alicia

1986

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Baldessari, Alicia. (1986). Síntesis de (alquilaminoalquil)-N-Bencilamidas de fórmula general [...] y estudios preliminares de sus propiedades farmacológicas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1950_Baldessari.pdf

Cita tipo Chicago:

Baldessari, Alicia. "Síntesis de (alquilaminoalquil)-N-Bencilamidas de fórmula general [...] y estudios preliminares de sus propiedades farmacológicas". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1986.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1950_Baldessari.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

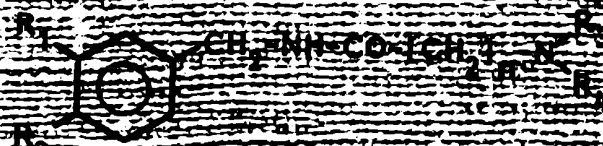
Tests

1950

2

SINTESES DE (ALQUILAMINOALQUIL) N-BENCILAMIDAS

DE FORMULA GENERAL



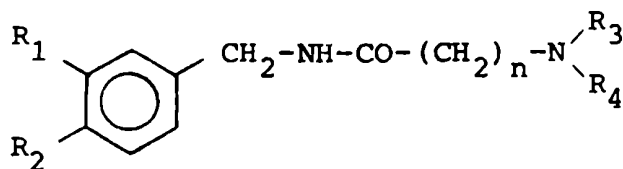
Y ESTUDIOS PRELIMINARES DE SUS PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

ALICIA BALDERRI

1950

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

SINTESIS DE (ALQUILAMINOALQUIL)-N-BENCILAMIDAS
DE FORMULA GENERAL



Y ESTUDIOS PRELIMINARES DE SUS PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Director de Tesis
Dr. Eduardo G. Gros

Lugar de Trabajo
Departamento de Química Orgánica

ALICIA BALDESSARI
Tesis presentada para optar al título de
DOCTOR EN QUIMICA

- 1986 -

Tesis 1950
ej. 2

Para mis padres, Gustavo y Luis

con todo mi amor

Deseo expresar mi gratitud al Dr. Eduardo G. Gros, quien dirigiera el desarrollo de esta tesis, por su apoyo y las enseñanzas de él recibidas que me permitieron realizar el presente trabajo y sirvieron de ejemplo a mi formación.

También mi reconocimiento al
Dr. Luis D'Anna, por su entus
siasmo y dedicación que repres
sentaron para mí un estímulo
permanente.

Agradezco además:

A UMYMFOR (CONICET-FECN) por la realización de las determinaciones instrumentales:

Sr. Jorge A. Aznárez por los espectros de masa.

Dr. Gerardo Burton, Sr. Carlos G. Arabehty y Lic. Darío Doller por los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C .

Lic. María M. Rivero y María M. de Moglia por los cromatogramas gas-líquido.

Al Dr. Luis D'Anna, por la colaboración en la determinación de las propiedades farmacológicas de los productos sintetizados.

Y

A mis compañeros de laboratorio: Gabriel, Alejandro, Hugo, Gustavo, Pimpi y Juan Bautista por compartir alegrías y desalientos y a Rosa por sus buenos consejos.

A todos mis compañeros, profesores y personal no docente del Depto. de Química Orgánica por su cariño y cordialidad.

A Gustavo F. Rey por su ayuda y sobre todo por su amistad.

A mi hermano Alfredo y su familia que tanto me alentaron desde lejos.

A Gustavo, mi esposo, por su comprensión, por brindarme junto a nuestro hijo la felicidad que fue el soporte que sustentó este trabajo y este tramo de mi vida.

Y muy especialmente a María Elena de Diego y Alfredo Baldessari, mis padres, por su amor incondicional y por haberme dado con tanto cariño, todo lo necesario para formar los cimientos de lo que soy.

INDICE

Introducción.....	1
Propósitos de esta investigación.....	27
Descripción de la labor realizada.	
I. Preparación de derivados de vainillilamidas.....	48
II. Preparación de derivados de piperonilamidas.....	99
III. Preparación de derivados de veratrilamidas.....	109
Descripción y discusión de los resultados obtenidos por espectroscopía de RMN.	
I. Espectros de RMN ^1H	123
II. Espectros de RMN ^{13}C	225
Descripción y discusión de los resultados obtenidos en los estudios farmacológicos.	
I. Resultados.....	315
II. Discusión.....	333
Parte experimental.....	344
Resumen.....	398
Bibliografía.....	405
Indice de tablas.....	425

ABREVIATURAS USADAS

Ac: acetilo

Pi: piridina

DMSO: dimetilsulfóxido

Et: etilo

Bc: bencilo

Ts: p-toluensulfonilo

AcOEt: acetato de etilo

3-ClPrCOCl: cloruro de 3-cloropropionilo

4-ClBuCOCl: cloruro de 4-clorobutirilo

5-ClVaCOCl: cloruro de 5-clorovalerilo

DMA: dimetilamina

DEA: dietilamina

IPA: isopropilamina

PIPE: piperidina

Hz: hertz

ECG: electrocardiograma

FC: frecuencia cardíaca

PA: presión arterial

INTRODUCCION

El estudio de las sustancias responsables del sabor de la pimienta ha ganado ímpetu desde comienzos de este siglo y hoy en día se han llegado a dilucidar muchos aspectos de este tema que en el pasado eran desconocidos o comprendidos sólo parcialmente.

La razón de este pronunciado interés radica en que las sustancias mencionadas son de gran importancia tanto en su uso como condimentos como por constituir una fuente de materia prima para la preparación de otros productos químicos.

La pimienta ha sido y es todavía el condimento más importante del mundo, y hubo períodos de la historia en que se realizaron peligrosos viajes y se libraron feroces batallas entre flotas rivales con el propósito de conseguir el control en el comercio de la pimienta.

La riqueza adquirida a través del comercio de este producto ayudó a construir ciudades como Génova y Venecia y fue en busca de la pimienta que el navegante portugués Vasco de Gama descubrió una ruta marina a la India en el siglo XV, iniciando de esta forma el camino para la expan-

sión colonial de las naciones europeas. Aún hoy, la bebida ceremonial soporífera preparada a partir de *Piper methysticum* Forst, forma parte de la vida social, económica y religiosa de los habitantes de la Polinesia¹, y las hojas de otra especie de *Piper*, la *P. betle* constituyen un hábito masticatorio muy difundido en Oriente².

En una época se usó la pimienta como moneda y estaba casi en el mismo nivel de importancia que el oro y la plata.

Antes de proseguir es necesario especificar cual es el significado justo de la palabra pimienta. Para comenzar debemos considerar que esta expresión popular se aplica a dos clases diferentes de condimentos, siendo la única conexión entre ellos la pungencia.

Como introducción a la química de los principios activos, vamos a hacer una descripción de los dos principales géneros productores de sustancias pungentes: el género *Piper*, en especial el *Piper nigrum* y el género *Capsicum*.

Su ubicación taxonómica se encuentra descrita en el esquema 1.

CLASE	SUBCLASE	ORDEN	FAMILIA	GENERO	ESPECIE
DICOTILEDONEAE	ARCHICHLAMYDEAE	PIPERALES	PIPERACEAE	PIPER	(700) nigrum longum dilatatum insignis excelsum geniculatum cubeba ornatum
	METACHLAMYDEAE	TUBIFLORALES	SOLANACEAE	CAPSICUM	(30) annum(longum, conoides, acu- minatum) frutescens microcarpum (baccatum)

Esquema 1. Ubicación taxonómica de los géneros *Piper* y *Capsicum* y enumeración de algunas de sus especies respectivas. La cantidad de especies y variedades de las de *Capsicum* figuran entre paréntesis^{3,4}.

Género *Piper*:

El *Piper nigrum* es popularmente conocido como pimienta negro y constituye una de las setecientas especies hasta ahora conocidas que forman el género *Piper* . La planta es un arbusto trepador perenne cultivado en Java, Sumatra, India, Ceilán, Siam e Indochina.

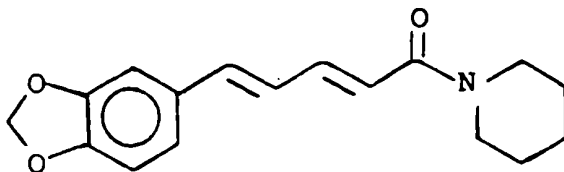
El grano de pimienta comercial es el fruto seco de la planta de pimienta con apariencia de baya. El pericarpio oscuro del grano de pimienta a menudo es extraído para producir con el resto del fruto un producto menos pungente y de apariencia más atractiva. De esta forma el condimento se llama pimienta blanca.

Estrechamente relacionada al *P. nigrum* se encuentran el *Piper longum*, una planta arbustiva que crece fundamentalmente en India, y el *Piper officinarum* que es una variedad trepadora oriunda de Java. En contraste con el *P. nigrum* , estas dos variedades producen un fruto de forma cónica. Las bayas procesadas son muy pungentes pero su calidad aromática es inferior

a la de la baya redonda.

Piper longum era la variedad disponible principalmente en la Europa medieval. Sin embargo, hoy, *Piper nigrum* es la única clase de importancia internacional.

El principio activo de *Piper nigrum* se obtuvo en el extracto etereo no volatil que consiste fundamentalmente del alcaloide piperina (1) y una resina altamente pungente la cual contiene, además del material resinoso, un estereoisómero de la piperina llamado chavicina y pequeñas cantidades de otro alcaloide: el β -metilpirrol.

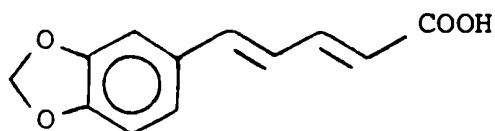


1

La piperina (1) fue aislada por primera vez por Oersted⁵ en 1819 y recién en 1870 se pudo establecer que estaba constituida por el ácido pipérico y la piperidina.

Rugheimer⁶ en 1882 sintetizó piperina a partir del clo-

ruro del ácido pipérico y piperidina. Posteriormente Ladenburg y Scholtz⁷ efectuaron la primera síntesis de piperina sin utilizar ningún producto natural como materia prima. El ácido pipérico lo obtuvieron refluendo al aldehído 3,4-metilendioxicinámico con acetato de sodio y anhídrido acético.



2: 2,3 y 4,5 *trans*

3: 2,3 y 4,5 *cis*

Si consideramos la fórmula del ácido pipérico (2) , existen cuatro estereoisómeros debido a la configuración de los dos dobles enlaces 2,3 y 4,5 . Estos pueden ser: *cis-cis*, *cis-trans*, *trans-cis* y *trans-trans* , respectivamente.

Doebner⁸ demostró que el enlace 2,3 es *trans*, oxidando cuidadosamente el ácido pipérico y obteniendo los ácidos oxálico y tartárico racémico como productos de ruptura. La con-

figuración *trans* del doble enlace 4,5 fue demostrada en la síntesis del ácido pipérico efectuada por Ladenburg y Scholtz ya que usaron como material de partida el aldehído 3,4-metilendioxicinámico de configuración *trans*.

El estudio de la fracción resinosa resultó mucho más dificultoso debido a la naturaleza del material y la consecuente necesidad de utilizar métodos de procesamiento drásticos y prolongados.

El grupo de Ott⁹ separó el aceite esencial contenido en la resina y pudo aislar un polvo amorfo de color amarillo con un punto de descomposición de 200-205°C, pero no llegó a identificarlo.

Fue Lohaus¹⁰ quien después de varios intentos que involucraron la primera síntesis del conjunto completo de compuestos sustituidos asimétricamente con dobles enlaces conjugados, determinó que el producto aislado era el isómero *cis-cis* del ácido pipérico (2) al que denominó ácido chavícico (3). Con la identificación de este último compuesto se estaba en condiciones de establecer que los principios activos del *Piper nigrum* estaban

formados en su mayor parte por una mezcla de piperina y chavicina, que son las piperididas del ácido pipérico y chavícico respectivamente.

Probablemente en el pimienta negro se encuentren también los otros dos estereoisómeros: 2,3-*trans* y 4,5-*cis* (ácido isochavícico) y 2,3-*cis* y 4,5-*trans* (ácido isopipérico) pero sólo las piperididas de los ácidos pipérico y chavícico son estables y en una mezcla de piperina y chavicina el equilibrio se desplazará hacia la piperina, que es la que tiene los dos dobles enlaces en *trans*.

Newman¹¹ supuso que la notable pérdida de pungencia con el transcurso del tiempo, particularmente en la pimienta molida se debe a la isomerización gradual de la chavicina en piperina.

Efectuando un estudio exhaustivo¹² de especies de *Piper* oriundas de la India encontraron, además de la piperina y la chavicina, los siguientes compuestos conteniendo el grupo 3,4-metilendioxi:

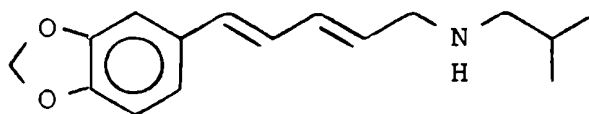
. 1-undecil-3,4-metilendioxibenceno (4)

- . pipatalina (5)
- . apiol (6)
- . sesamina (7)
- . dieudesmina (8)
- . cubebina (9)
- . piperlonguimina (10)
- . piperetina (11)
- . tricostaquina (12)
- . pepuloidina (13)

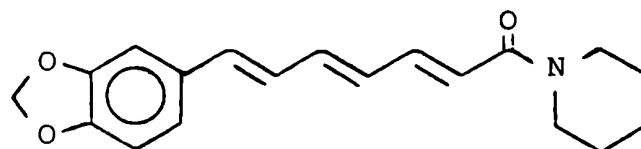
Las fórmulas correspondientes a los compuestos (4) a (13) están representadas en la figura 1.

Género *Capsicum*

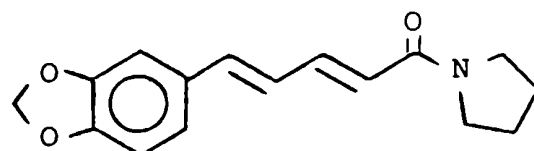
Los frutos de vegetales de este género pertenecientes a la familia de las *Solanáceas* son conocidos como pimientos siendo el pimiento rojo el más difundido. Aunque es oriundo de las regiones cálidas de Sudamérica y América Central muchas de sus



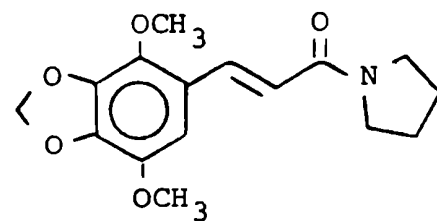
10



11

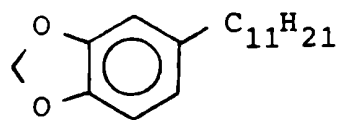


12

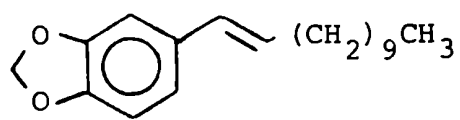


13

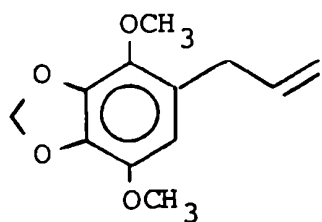
Figura 1



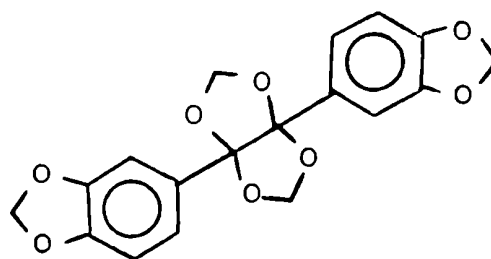
4



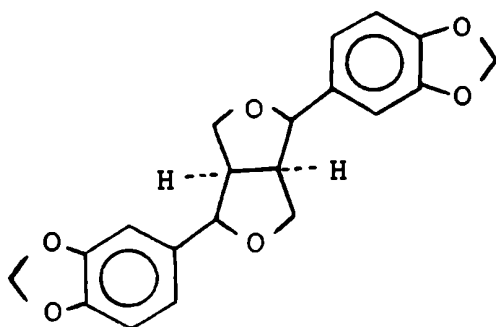
5



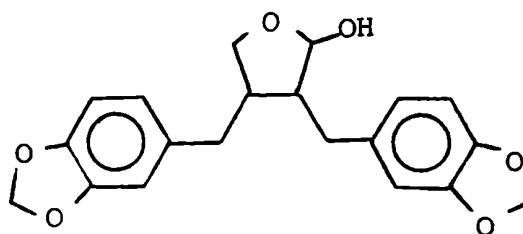
6



7



8



9

Figura 1

variedades pueden crecer sin dificultad bajo las condiciones climáticas moderadas que prevalecen en grandes partes de Asia, América del Norte y Europa.

A continuación, nombraremos los representantes más conocidos del género *Capsicum*:

. El pimiento de Cayena (*Capsicum frutescens*), también llamado "Chili". Consta de frutos curvos de 10 a 30 cm de longitud y muy pungentes.

. El grupo Tabasco consistente de variedades más pequeñas que el anterior. Tienen entre 2,5 y 7,5 cm de longitud y son muy pungentes.

. El grupo Paprika (*Capsicum annum*), con frutos más cortos, gruesos y carnosos que en los dos grupos anteriores. De 7,5 cm de longitud, su sabor varía desde delicadamente suave y aromático hasta un alto grado de pungencia.

Como en el caso de *Piper nigrum*, tomó 100 años descubrir los

secretos del principio pungente del pimiento rojo.

El primer estudio científico sobre la química de las plantas de *Capsicum* se atribuye a Buchholtz¹³, quien en 1816 descubrió que las sustancias pungentes pueden ser extraídas por maceración de los frutos con solventes orgánicos.

Braconnot¹⁴, trabajando independientemente, obtuvo en 1817 resultados similares. También encontró que el principio pungente podía formar sales con álcalis.

Los extractos color marrón oscuro de estos investigadores eran, por supuesto, muy impuros. En consecuencia, el problema central era separar el o los principios pungentes de la gran proporción de material vegetal inútil, y tomó cerca de 60 años aislar el principio activo razonablemente puro.

Fue Tresh¹⁵ quien aportó la contribución más significativa en este aspecto. Teniendo en cuenta que el compuesto contenía un grupo hidroxilo fenólico, diseñó un procedimiento de extracción en el cual se consideraba esta propiedad. Tratando el extracto crudo parcialmente purificado con un solvente que fuera inmisible con agua, agitando este extracto orgánico con solución acuosa

de álcali y finalmente precipitando el principio pungente, ahora contenido en la fase acuosa, con dióxido de carbono, obtuvo por primera vez el principio pungente en un estado de pureza suficiente como para permitir su cristalización. Bautizó esta nueva sustancia con el nombre de capsaicina, por el cual es conocida aún en nuestros días.

La distribución de la capsaicina en el fruto de la planta de *Capsicum* no es pareja. De acuerdo a Tice¹⁶ la proporción más importante del principio pungente parece estar concentrada en el disepimento, mientras que variables pero pequeñas cantidades se encuentran en la epidermis en tanto que las semillas carecen totalmente de él.

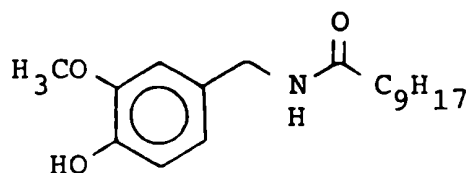
La extracción del principio pungente de la planta puede llevarse a cabo por una variedad de solventes: metil, etil e isopropil alcohol, acetona y otras cetona, eter etílico, eter de petróleo, cloroformo, etc. Pero no todos los solventes extraen mucho más que el eter etílico y el porcentaje puede variar entre el 25 y el 10%.

Los trabajos de Micko¹⁷ en el tema dieron un nuevo impulso

a las investigaciones sobre capsaicina. Mejorando el método de extracción de Tresh, fue el primero en probar que la capsaicina contenía un hidroxilo fenólico y un metoxilo en su molécula. También fue el primero en sospechar la existencia de una conexión entre la capsaicina y la vainillina.

La determinación de la estructura de la capsaicina se efectuó años después.

Inicialmente, Nelson¹⁸ determinó que era la vainillilamida de un ácido decénico (14), pero sin conocer la identidad del mismo.

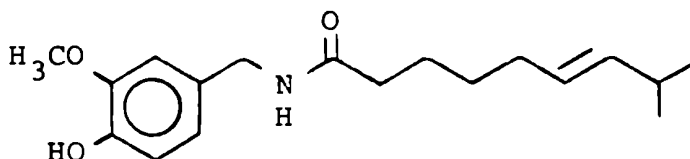


14

Debido a la poca cantidad de material disponible, Nelson y Dawson¹⁹ decidieron enfrentar el problema desde el punto de vista sintético para lo cual se requería la síntesis de un número considerable de ácidos de diez carbonos. Para simplificar el trabajo

se buscó un ácido saturado que, condensado con la vainillilamina, diera un producto sintético idéntico al obtenido por hidrogenación de la cadena lateral de la capsaicina. Se encontró que el ácido en cuestión era el ácido 8-metilnonanoico, descrito unos años antes por Levene y Allen²⁰.

La localización del doble enlace en el ácido decénico de la capsaicina se determinó finalmente por oxidación de la misma con solución de permanganato de potasio, obteniéndose ácido adípico y ácido isobutírico como productos. Este resultado demostró que el doble enlace estaba ubicado entre el sexto y el séptimo átomo de carbono, y que la capsaicina (15) era la vainillilamida del ácido $\Delta^{6,8}$ -metilnonénico.



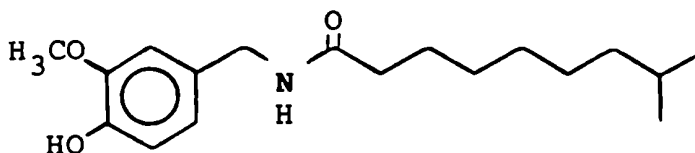
15

Casi paralelamente a la época en que se descubrieron los

productos con acción pungente, nació el interés de los investigadores en encontrar una conexión entre la constitución química y la pungencia de las amidas estudiadas.

Las opiniones eran discrepantes a así como Nelson²¹ consideraba que la pungencia se incrementaba al aumentar el número de átomos de carbono en la cadena lateral saturada, hallándose el máximo en nueve, Ott y Zimmerman⁹ asociaban la pungencia con la insaturación en el grupo acilo.

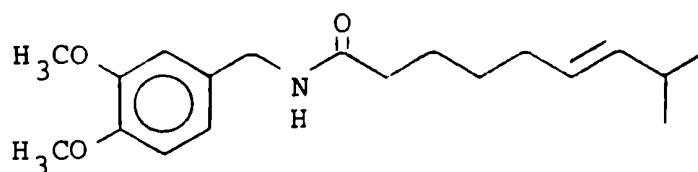
Esta última hipótesis fue rápidamente rectificada por Nelson y Dawson¹⁹ que encontraron que la dihidrocapsaicina (16) (8-metil-nonoilvainillilamida), era casi tan pungente como la capsaicina (15).



16

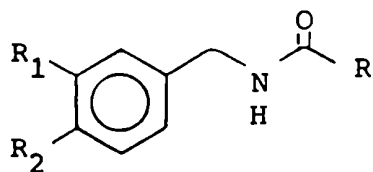
Con el objeto de estudiar el efecto proveniente de la parte básica de la molécula Lapworth y Royle²² prepararon metilcapsai-

cina (17) por tratamiento de capsaicina (15) con sulfato de metilo. Al realizar las pruebas de actividad encontraron que no era pungente.



(17)

Por último, en 1925, Jones y Pyman²³ observaron que también eran poco activas las 3,4-metilendioxi (18a) y las 4-metoxibencilamidas (18b) en tanto que las 4-hidroxibencilamidas (18c) tenían un 19% de la pungencia desarrollada por la capsaicina (15).



18a: R_1 y $R_2 = \text{OCH}_2\text{O}$

18b: $R_1 = \text{H}$ y $R_2 = \text{OCH}_3$

18c: $R_1 = \text{H}$ y $R_2 = \text{OH}$

Es bien conocida la acción pungente de la capsaicina sobre los receptores gustativos de la lengua²⁴.

Además se le atribuye una amplia gama de acciones estimulantes sobre distintos tipos de terminales sensoriales, por ejemplo:

- . sobre receptores del dolor quimiosensitivos²⁵⁻²⁸
- . sobre receptores de temperatura centrales y periféricos²⁹⁻³⁰
- . sobre presorreceptores³¹⁻³³

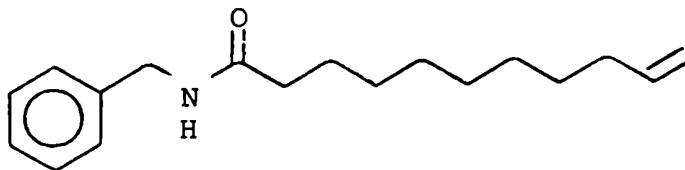
También:

- . modifica el metabolismo de la glucosa³⁴
- . efectúa un bloqueo selectivo de contracciones colinérgicas en el íleo de cobayo³⁵
- . y activa la adenilato ciclasa cerebral³⁶.

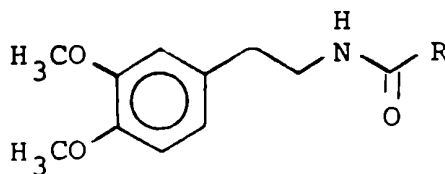
Las experiencias de correlación estructura-actividad realizadas actualmente³⁷ sugieren que la capsaicina (15) es una droga específica con respecto a su estructura, poseyendo varios sitios críticos de unión a la molécula del receptor. En la figura 2 se

puede apreciar una representación de esta hipotética interacción múltiple.

El grupo 3-metoxi-4-hidroxifenilo juega un rol importante en la actividad de la capsaicina. Se observó que operando cambios en los sustituyentes y particularmente reemplazando el grupo hidroxilo fenólico se obtiene una marcada disminución de la pungencia³⁸. Así, las bencilamidas como la undecenobencilamida²⁰ (19) y las homoveratrilamidas³⁹ (20) no presentan actividad.



19



20

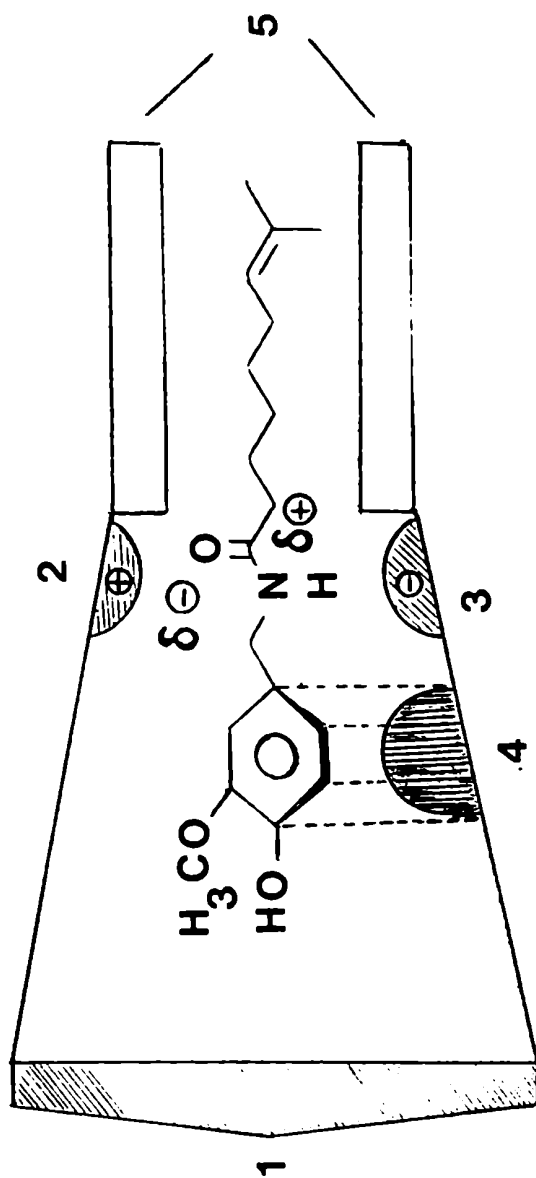


Figura 2. Representación de una hipotética interacción múltiple capsaicina-receptor.

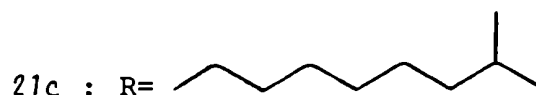
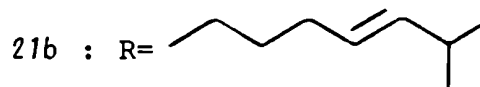
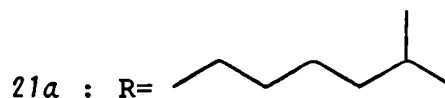
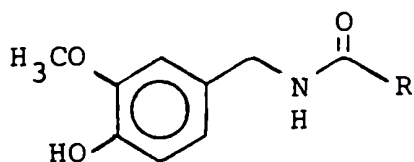
La acción del hidroxilo se explica considerando la posibilidad de formación de un puente de hidrógeno entre este grupo y el sitio de unión número 1. Por otra parte, la presencia del grupo imino, y en consecuencia el posible enlace hidrógeno, es haptofórico con respecto a la pungencia.

La existencia del grupo carbonilo también es crucial para el efecto estimulatorio. Los compuestos en los cuales el nitrógeno forma parte de anillos voluminosos o en los cuales el hidrógeno del grupo imino está reemplazado por una cadena alquílica tienen baja pungencia, y esto puede ser el resultado de una inhibición estérica del grupo carbonilo para unirse a su sitio en el receptor.

Las dos regiones no polares (anillo aromático y cadena carbonada) de la molécula de capsaicina también son responsables de la interacción molecular, pero en esta zona interesa más para la pungencia la naturaleza no polar que la estructura específica.

En los últimos años y con el avance de las técnicas de

análisis e identificación se ha determinado que la capsaicina no es la única sustancia con actividad pungente extraída de los frutos del género *Capsicum*. Varios grupos de investigación, utilizando cromatografía líquida de alta resolución⁴⁰⁻⁴³, cromatografía gas-líquido⁴⁴ y cromatografía gas-líquido acoplada a espectrometría de masa^{45,46} determinaron la existencia de dihirocapsaicina (16), nordihidrocapsaicina (21a), homocapsaicina (21b) y homodihidrocapsaicina (21c), todos ellos con actividad pungente y denominados capsaicinoides.



Teniendo en cuenta el modelo que hemos descripto para la interacción capsaicina-receptor y la actividad pungente presen-

tada por los capsaicinoides, podemos considerar que la porción vainillilamídica es la responsable de su acción pungente. Las sustancias extraídas de *P. nigrum* que no poseen el grupo 3-metoxi-4-hidroxifenilo como los capsaicinoides presentan una actividad pungente como máximo setenta veces menor.

Szolcsányi y Jancsó-Gabor³⁷ estudiaron el efecto productor de dolor relacionado con la actividad pungente de algunos compuestos y elaboraron curvas dosis-respuesta con distintas concentraciones de agentes pungentes. A partir de esas curvas determinaron la potencia productora de dolor relativa (PPD) asignando a la de la capsaicina el valor de 1000, y designaron C a la concentración de distintos productos necesaria para producir un mismo efecto.

En la tabla 1 se pueden observar los datos obtenidos para capsaicina y piperina.

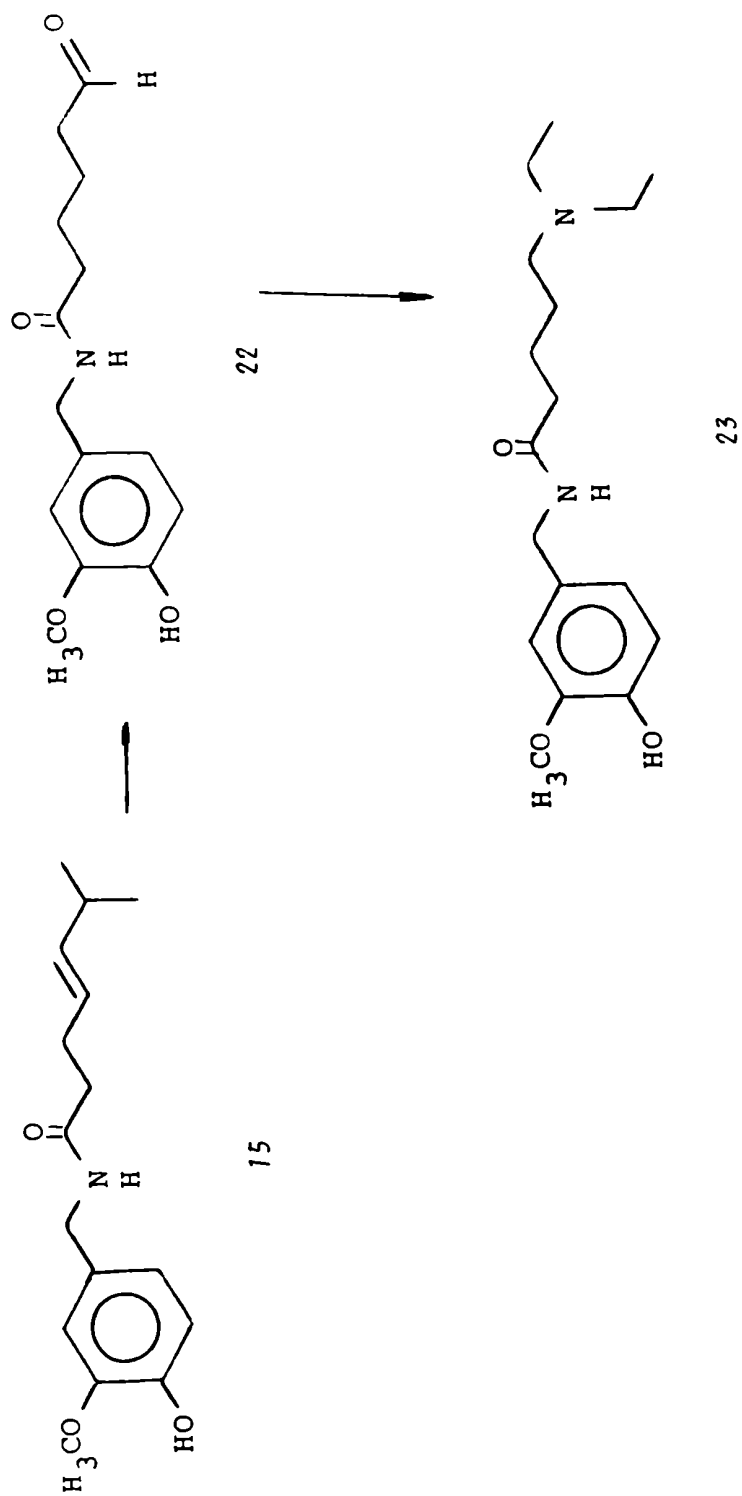
La actividad biológica atribuible al resto vainillilamídico de estas moléculas fue confirmada hace pocos años con la (6-N,N-dietilamino)-N-vainillilhexanamida preparada por Arzeno y Gros⁴⁷. Esta síntesis la efectuaron degradando la cadena lateral

COMPUESTO	PPD	C (μ g/ml)
Capasaicina	1000	2,5
Piperina	15	116,0

Tabla 1. PPD y C correspondientes a capsaicina y piperina.

de la capsaicina sin alterar las unidades vainillilamídicas según se muestra en el esquema 2. La degradación consistió en una ozonólisis reductiva de la capsaicina (15), y el aldehído (22) obtenido se trató con cianoborohidruro de sodio y dietilamina obteniéndose así la (6-N,N-dietilamino)-N-vainillilhexanamida (23).

Esta molécula (23) resultó poseer una intensa actividad biológica. Esto quedó demostrado al efectuar experimentos "*in vitro*" sobre órganos aislados de rata adulta y observar que (23) desarrolló una importante acción estimulante sobre la musculatura lisa de dichos órganos.



Esquema 2. Síntesis de (6-N,N-dietilamino)-N-vainillilhexanamida (23).

PROPOSITOS DE ESTA INVESTIGACION

Como se indicó en la Introducción está comprobado que la elevada actividad pungente de los capsaicinoides está íntimamente relacionada con la porción vainillilamídica de estas moléculas³⁷.

Uniendo estos antecedentes a los resultados obtenidos con la (6-N,N-dietilamino)-N-vainillilhexanamida (23), se programó sintetizar compuestos estructuralmente relacionados que conservaran su resto vainillilamídico pero presentando algunas modificaciones en la cadena lateral.

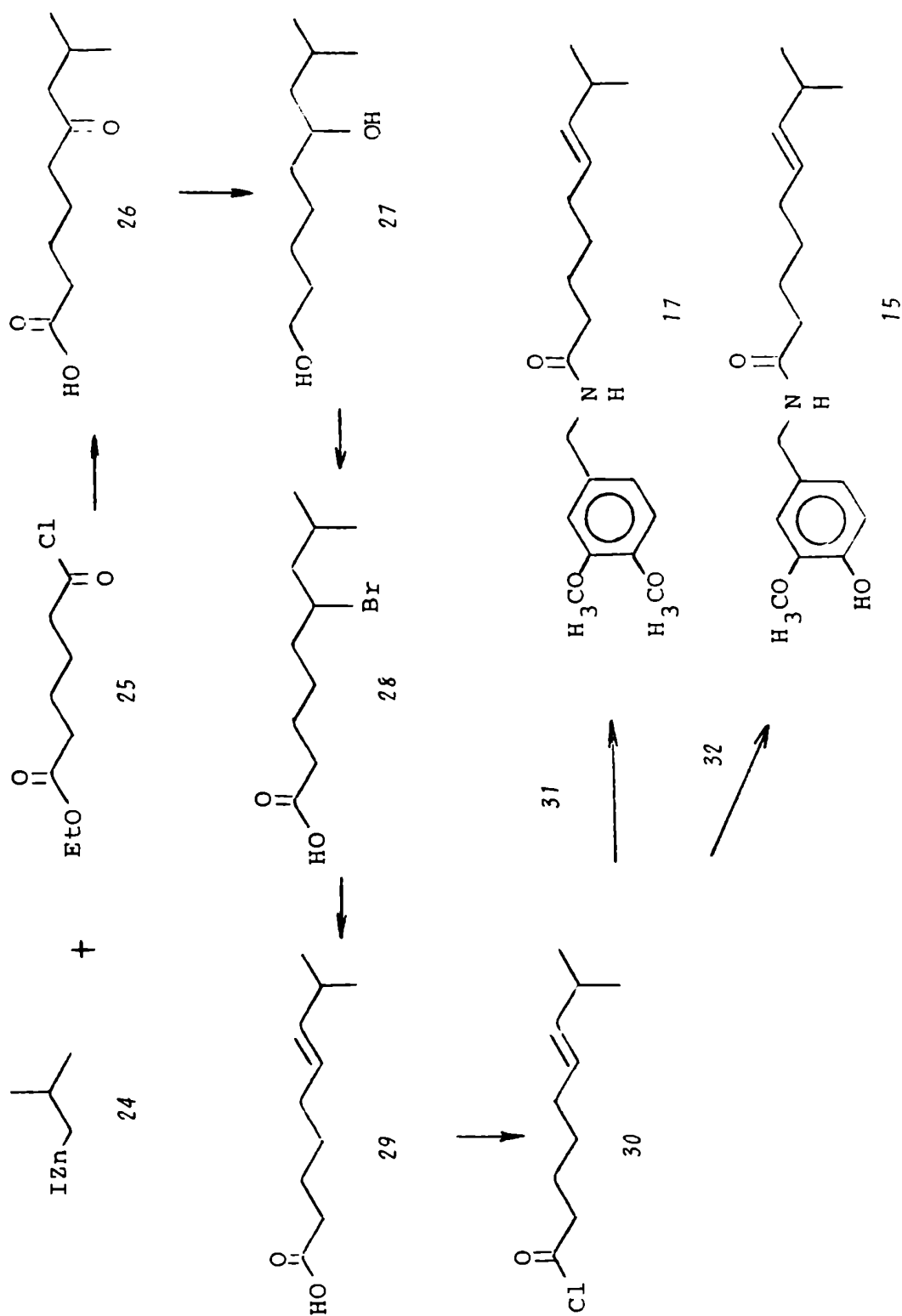
Son relativamente escasos los antecedentes sintéticos de derivados de vainillilamidas.

El primero data del año 1919, en que Nelson²¹ condensó vainillilamina con once ácidos saturados, dos insaturados y uno aromático. Este trabajo se realizó con el objeto de dilucidar la estructura de la capsaicina (15), hasta ese momento ignorada. Además determinó la pungencia relativa de los compuestos preparados mediante un método muy aproximado donde averiguaba la cantidad mínima de sustancia necesaria para producir una sensación ardiente en la punta de la lengua.

De acuerdo a este método una gota de 0,05 ml de una solución que contiene 1 ppm de capsaicina representa el límite de detección. Esto correspondería a un total de 0,05 µg de principio pungente.

La primera síntesis total de la capsaicina fue efectuada por Spath y Darling⁴⁸ en 1930. La parte ácida de la molécula fue sintetizada de acuerdo al esquema 3. Tratando el ioduro de isobutilzinc (24) con el cloruro del momoetilester del ácido adípico (25) obtuvieron el cetoácido (26). Por reducción del carbonilo de (26) con sodio en etanol se obtuvo el ácido 6-hidroxi-8-metilnonanoico (27). Este hidroxiaácido (27) fue transformado en el correspondiente bromoácido (28) que por deshidrohalogenación produjo el ácido Δ 6,8-metilnonenoico (29). El cloruro del ácido Δ 6,8-metilnonenoico (30) condensado con veratrilamina (31) rindió metilcapsaicina (17) a partir de la cual se obtuvo capsaicina (15) por tratamiento alcalino. Un resultado idéntico fue obtenido por reacción del cloruro de ácido (30) con vainillilamina (32).

Jezo⁴⁹ en 1975 sintetizó capsaicina a través de la des-



Esquema 3. Síntesis de metilcapsicina (17) y capsaicina (15) según Spath y Darling⁴⁸.

hidratación térmica de las sales formadas en la reacción del ácido Δ 6,8-metilnonenoico (29) con vainillilamina (32) .

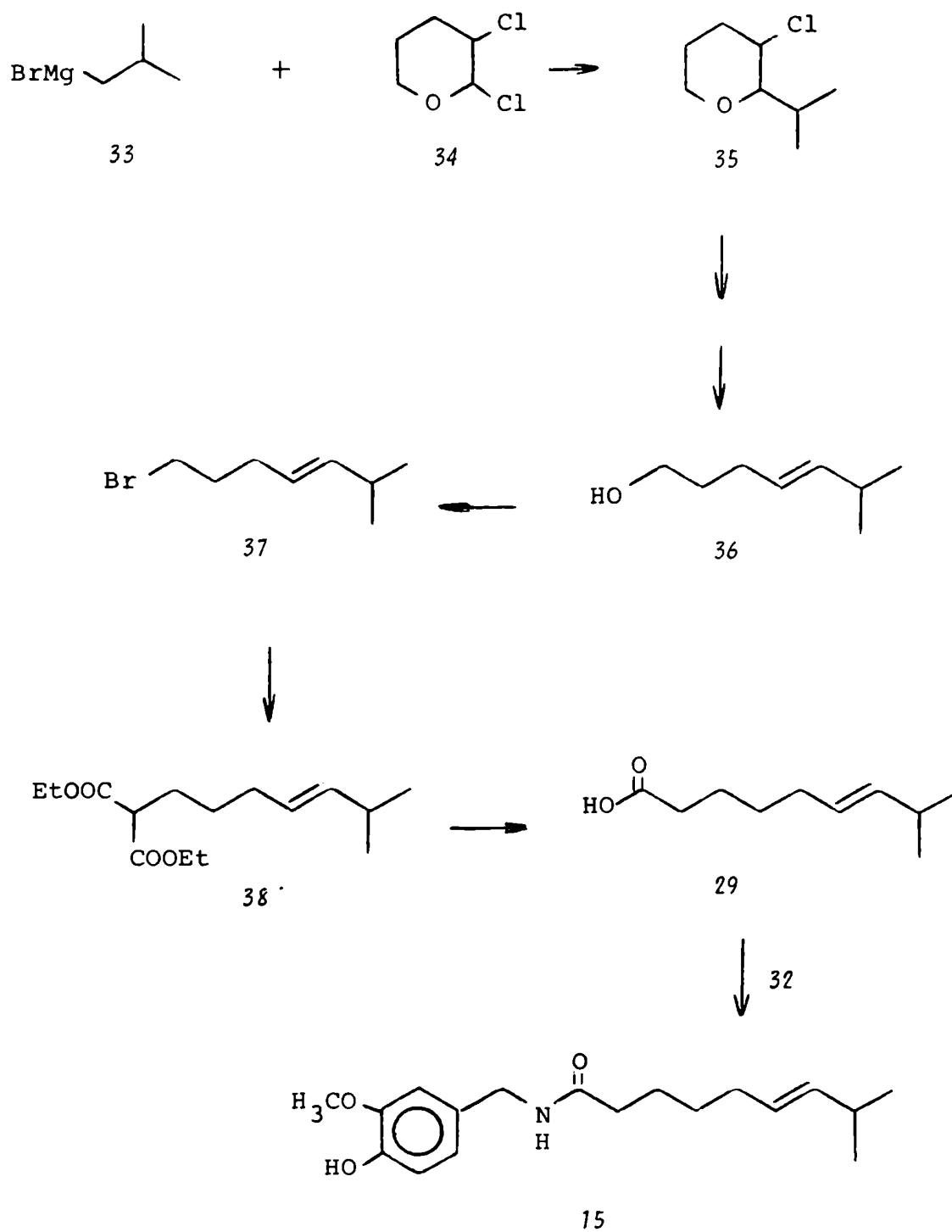
En este caso el ácido Δ 6,8-metilnonenoico (29) se sintetizó de la forma representada en el esquema 4.

Por tratamiento del bromuro de isobutilmagnesio (33) con 2,3-diclorotetrahidropirano (34) se obtuvo el 2-isopropil-3-clorotetrahidropirano (35) . Este último se transformó en el 6-metil-4-hepten-1-ol (36) a través de:

- 1) deshidrohalogenación
- 2) apertura del anillo piranósico
- 3) hidrólisis.

Del alcohol (36) se pasó al 1-bromo-6-metil-4-hepteno (37) que por reacción con el carbanión del malonato de dietilo dio lugar a la formación del ester dietílico del ácido 6-metil-4-heptenilmalónico (38) que por hidrólisis y descarboxilación produjo el ácido deseado (29).

Luego de la síntesis de Spath y Darling, el interés se concentró en sintetizar sustitutos de capsaicina que, no sólo conservaran sus propiedades sino que, de ser posible, las me-



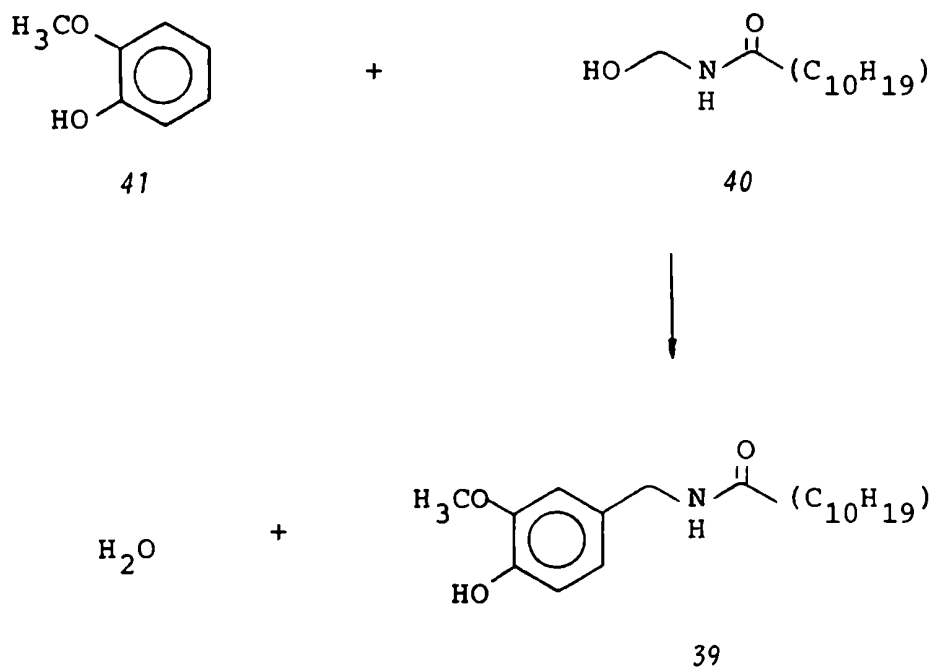
Esquema 4. Síntesis de capsaicina (15) efectuada por Jezo⁴⁹.

joraran. En la tabla 2 se presentan los compuestos preparados con estructura semejante a la capsaicina, sus pungencias relativas, tomando la de capsaicina como 100 y las referencias correspondientes.

VAINILLILAMIDAS	PUNGENCIA	REFERENCIA
Capsaicina (8-metil-6-nonenol-vainillilamida)	100	48
Octanoilvainillilamida	75	21
Decanoilvainillilamida	50	21
Undecanoilvainillilamida	25	21
Dodecanoilvainillilamida	25	21
10-Undecenoilvainillilamida	100	21
3-Hexenoilvainillilamida	20	9
Crotonilvainillilamida	20	9
2-Nonilenoilvainillilamida	75	9
10-Nonoilvainillilamida	100	14
β -fenilpropanoilvainillilamida	40	14
γ -fenilbutanoilvainillilamida	40	14
δ -fenilpentanoilvainillilamida	40	14

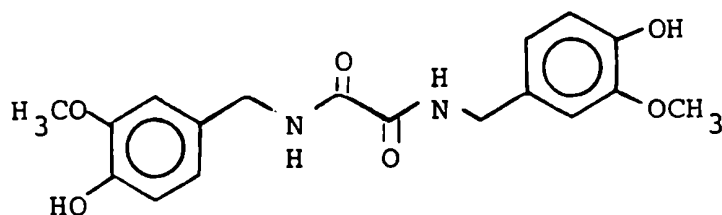
Tabla 2. Pungencia relativa a la capsaicina de compuestos preparados con estructura semejante.

Es interesante mencionar que mientras todas las acilamidas descriptas previamente fueron preparadas por reacción del ácido o cloruro del ácido respectivo en solución etérea con vainillilamina, Jones y Pyman²³ usaron un método alternativo desarrollado por Einhorn⁵⁰ en el cual N-metilol derivados de acilamidas eran condensados con un compuesto pungentogénico adecuado. Así, la undecenoilvainillilamida (39) se puede preparar a partir de N-metilol-10-undecenoilamida (40) y guayacol (41) de acuerdo a la ecuación que se presenta a continuación:



La 10-undecenoilvainillilamida es un excelente sustituto de la capsaicina.

Entre los trabajos publicados relacionados con síntesis de capsaicinoides podemos considerar la síntesis de la N,N-divainilliloxalamida (42) que preparó Nakajima⁵¹ a partir de oxalato de etilo y vainillilamina (32).

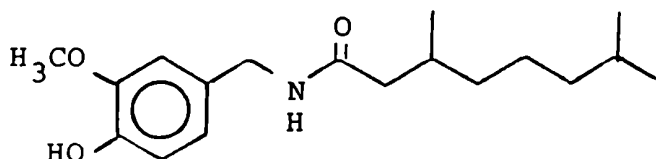


42

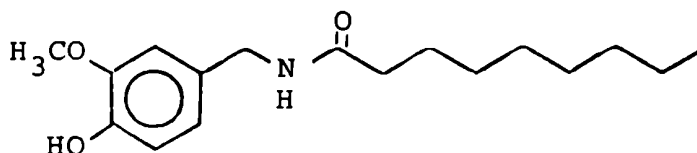
Takahashi y col.⁵² prepararon capsaicina (15) y sus derivados por acilación de vainillilamina (32) con ácidos grasos insaturados. Estos últimos los obtenían por condensación del ácido 5-metil-3-hexenoico con monoésteres de ácidos dicarboxílicos alifáticos.

Otro grupo de investigadores japoneses encabezados por Tsai⁵³ obtuvieron N-vainillil-3,7-dimetil-n-octanamida (43)

y N-vainillil-n-nonanamida (44) ambas de menor pungencia que la capsaicina.



43

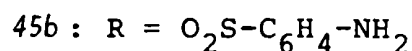
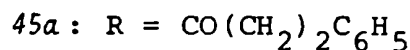
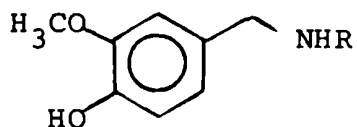


44

La octanamida fue sintetizada por condensación de vainillilamina (32) con el ácido 3,7-dimetil-n-octanoico obtenido por hidrogenación catalítica del geraniol. La nonanamida ha habia sido sintetizada diez años antes por Buzas y Dufour⁵⁴.

Por su parte, Challis y Clemo⁵⁵ prepararon varias amidas

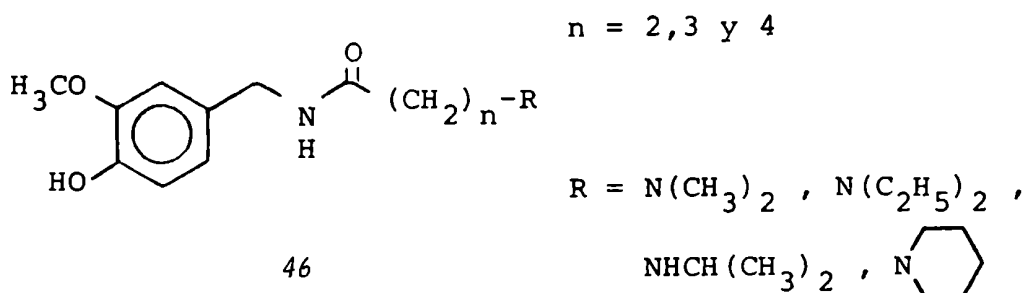
derivadas de vainillilamina (32) incluyendo chalmugroil (45a) y sulfanilamidas (45b).



Los productos de condensación de vainillilamina (32) con cloruros de ácidos grasos de cadena larga dieron amidas relacionadas a la capsaicina (15) que cuando se volatilizaban provocaban una fuerte acción esternutatoria y también producían un gusto ardiente en la superficie de la lengua. Se probó la acción de la chalmugroilamida contra la tuberculosis en ratas, sin obtenerse resultados, en cambio la sulfanilamida mostró una ligera actividad antimalaria contra *P. gallinaceum* en pollos. También se prepararon los p-nitrobenzoatos de la hexoilamida y se observó que decrecía su acción esternutatoria probablemente debido a su baja volatilidad.

Considerando los antecedentes mencionados puede apreciarse que hasta el momento de comenzar nuestro trabajo no se habían sintetizado vainillilamidas funcionalizadas en el extremo de su cadena lateral.

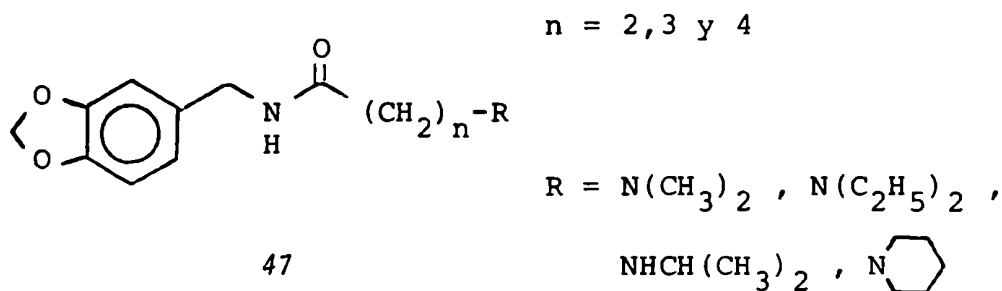
Debido a que el método utilizado por Arzeno y Gros⁴⁷ sólo permitía obtener el compuesto de seis carbonos en la cadena lateral y a los inconvenientes que presentaba la degradación ya que era desagradable manipular la capsaicina a causa de su intensa acción pungente, se decidió preparar una serie de compuestos con la siguiente fórmula general (46):



En el capítulo correspondiente a la Introducción se mostró la relación entre los compuestos derivados del género *Capsicum* y los del género *Piper* así como sus caracte-

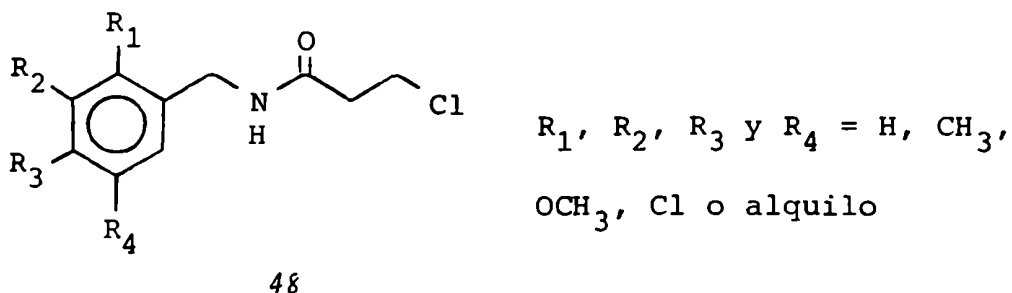
rísticas pungentes. Si bien tanto los capsaicinoides como los derivados del pimiento negro presentaban actividad pungente, la de los primeros era mucho más intensa, debido a la presencia del hidroxilo fenólico.

Con el objeto de averiguar la influencia del grupo fenilo en las probables propiedades biológicas de las alquilaminovainillilamidas se decidió preparar derivados de piperonilamina que repondieran a la siguiente fórmula general (47):



No existen en literatura muchos datos sobre amidas derivadas de piperonilamina. Los trabajos consisten en algunas síntesis de bencilamidas donde, por variación de los sustituyentes en el anillo aromático, se obtienen los 3,4-metilendioxidoderivados. Tal es el caso de la síntesis de N-bencil-8 -

cloropropionamidas (48) efectuada por Sharadama⁵⁶.



Son más conocidas y fueron más investigadas las amidas derivadas de las 3,4-metilendioxifenetilaminas por su notable acción analgésica⁵⁷.

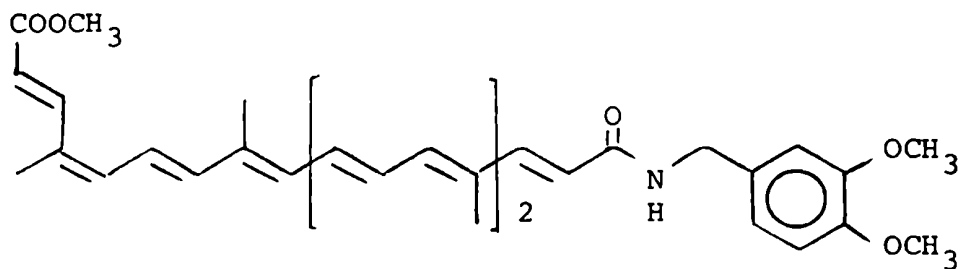
Finalmente se pensó en sintetizar también derivados de veratrilamina (31) con el propósito de estudiar si sus propiedades biológicas podían relacionarse de alguna manera con los productos de las dos series anteriores.

También son escasos los antecedentes bibliográficos sobre veratrilamidas en particular. Las más estudiadas con respecto a la pungencia fueron las homoveratrilamidas (20) mencionadas en el capítulo precedente como carentes de actividad en ese sentido.

Como sucede con las piperonilamidas, las veratrílamidas tampoco han sido estudiadas en forma sistemática sino como parte de trabajos sobre bencilamidas en general.

Así, Borgna y col.⁵⁸ prepararon amidas N-aralquilsustituídas, entre las que figuraban las 3,4-dimetoxi y estudiaron su acción fitotóxica.

Ferrari y Vecchiatti⁵⁹ obtuvieron monoamidas del ácido 6,6'-diapo- Ψ, Ψ -carotendioico, entre ellas la correspondiente a la veratrílamina (49).

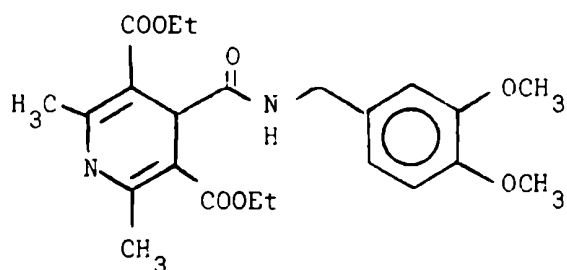


49

Estas amidas fueron efectivas contra la leucemia en ratas.

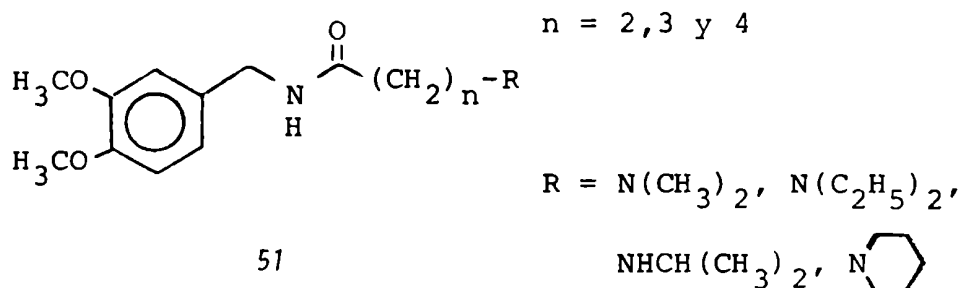
Otro ejemplo destacable es la actividad como antihipertensivo y como vasodilatador coronario del producto de reacción

de la veratrilamina (31) con el ester 3,5-dietílico del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,4,5-piridinetricarboxílico⁶⁰ (50) .



50

Dado que es factible observar que una pequeña diferencia estructural como puede ser la presencia o no de un grupo metilo trae aparejada una gran disparidad en el comportamiento biológico, se decidió también preparar derivados de veratrilamina con la fórmula general (51) con el fin de averiguar si mantenían las propiedades encontradas para las otras series de compuestos.



Exceptuando la 3-cloro-N-piperonilpropionamida y su análogo 3,4-dimetoxilado preparados por Sharadama y col.⁵⁶ los cuarenta y cuatro productos restantes no habían sido obtenidos con anterioridad.

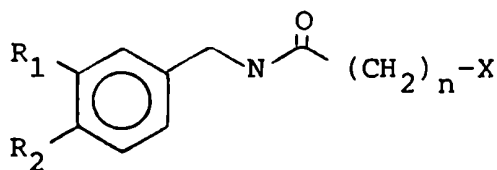
Los productos finales, así como algunos de sus intermediarios fueron identificados a través de sus características espectroscópicas, haciendo hincapié en el estudio de los espectros de resonancia magnética nuclear protónica y de carbono-13.

Los productos que responden a las fórmulas generales derivados de vainillilamida, piperonilamida y veratrilamida serían utilizados en estudios biológicos, como efectos car-

diovasculares, modificación de la presión arterial y del electrocardiograma en animal entero.

DESCRIPCION DE LA LABOR REALIZADA

Como ya fue mencionado en el capítulo de Introducción, la (6-N,N-dietilamino)-N-vainillilhexanamida (23) preparada por Arzeno y Gros⁴⁷ mostró interesantes características en cuanto a su actividad biológica. Nuestro interés inicial consistió en preparar compuestos semejantes a (23) de fórmula general (52) para averiguar si mantenían esas propiedades.



52

Las variaciones funcionales y estructurales efectuadas fueron:

- . Variación de los sustituyentes en el anillo aromático
R₁ y R₂.

- . Modificación de la longitud de la cadena lateral (n)
- . Variación del grupo terminal de la cadena lateral (X).

La variación de los sustituyentes en el anillo aromático condujo a la síntesis de tres series de compuestos:

- I. Vainillilamidas, en las cuales $R_1:OCH_3$ y $R_2:OH$
- Ia. Benciloxivainillilamidas, en las cuales $R_1:OCH_3$ y
 $R_2:OCH_2C_6H_5$
- II. Piperonilamidas, en las cuales R_1 y $R_2:OCH_2O$
- III. Veratrilamidas, en las cuales R_1 y $R_2:OCH_3$.

Por modificación de la longitud de la cadena lateral cada serie se dividió a su vez en:

- 1. Propionamidas: $n=2$
- 2. Butiramidas: $n=3$
- 3. Valeramidas: $n=4$

La variación del grupo terminal de la cadena lateral consistió en la introducción de:

. cloro

. grupos alquilamino: N,N-dimetilamino

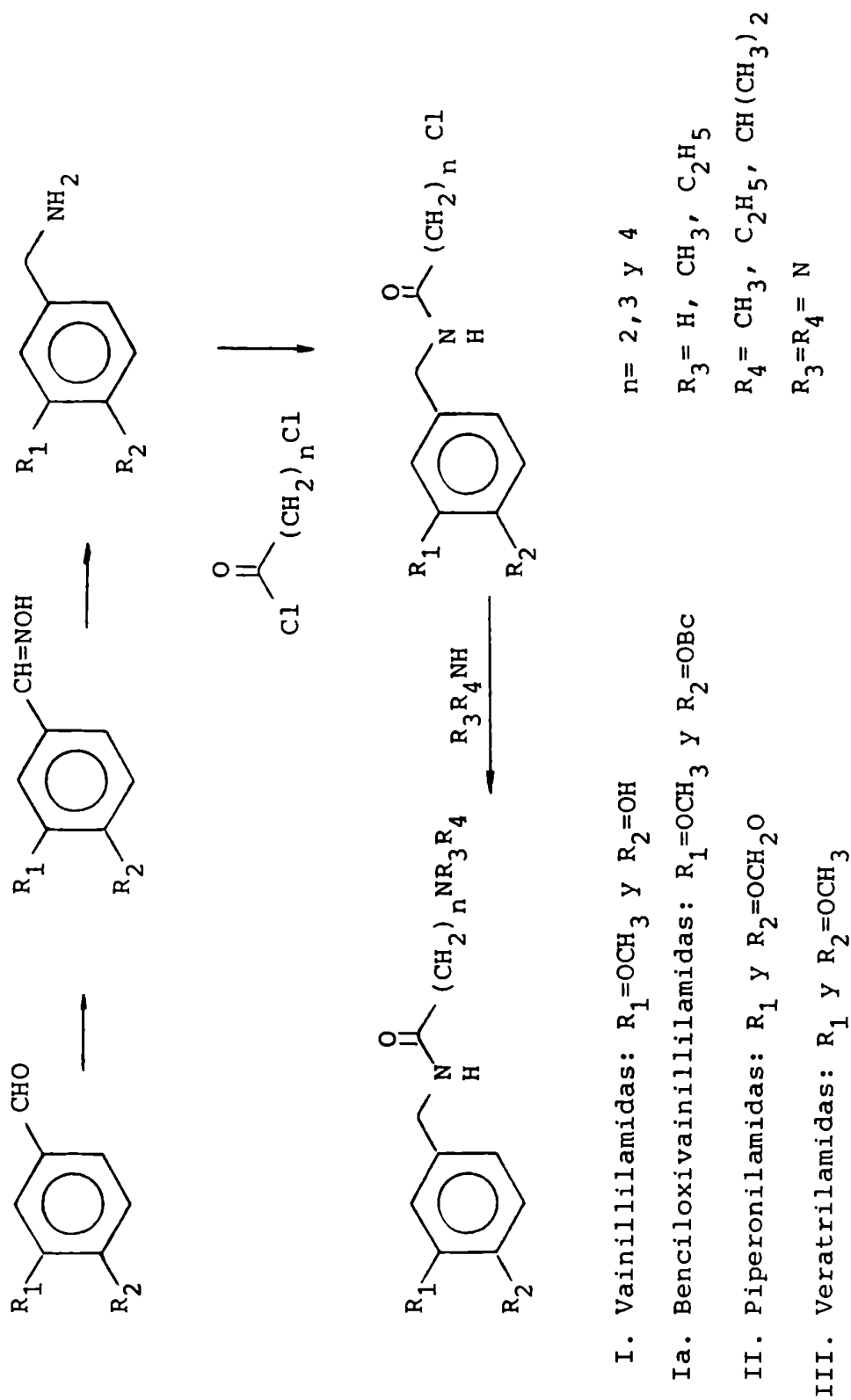
N,N-diethylamino

N-isopropilamino

N-piperidinilamino

. grupo alquilo (sólo en el caso de la vainillilpropionamida.

En el esquema 5 se presenta el camino de síntesis general utilizado para preparar las tres series de compuestos.



Esquema 5. Camino general de síntesis .

I. PREPARACION DE DERIVADOS DE VAINILLILAMIDAS

Las vainillilamidas se prepararon de acuerdo al esquema 6, tratando vainillilamina (55) con el cloruro de ácido correspondiente. A continuación se describe la preparación de la vainillilamina de partida a través de dos caminos sintéticos diferentes.

I.1. SINTESIS DE VAINILLILAMINA

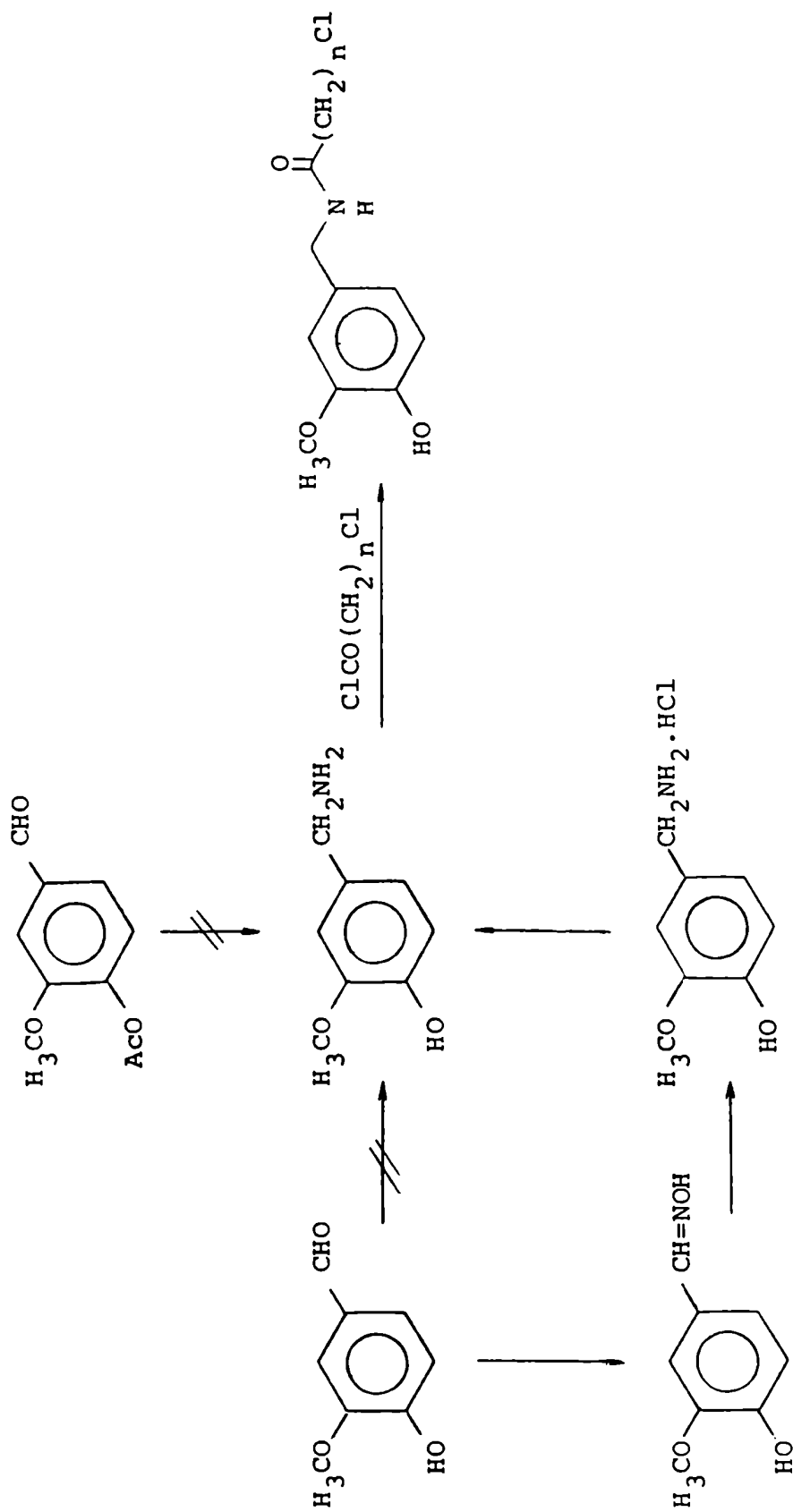
Los caminos mencionados son:

I.1.1. Obtención directa de la base libre (55);

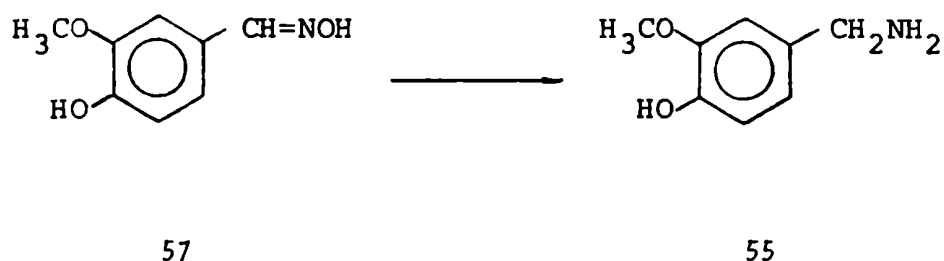
I.1.2. Obtención del clorhidrato de vainillilamina (56)
a partir del cual se liberó la base.

I.1.1. Obtención directa de la base libre

Hay numerosos antecedentes de obtención de vainillilami-



na (55) por reducción de vainillaldoxima (57).



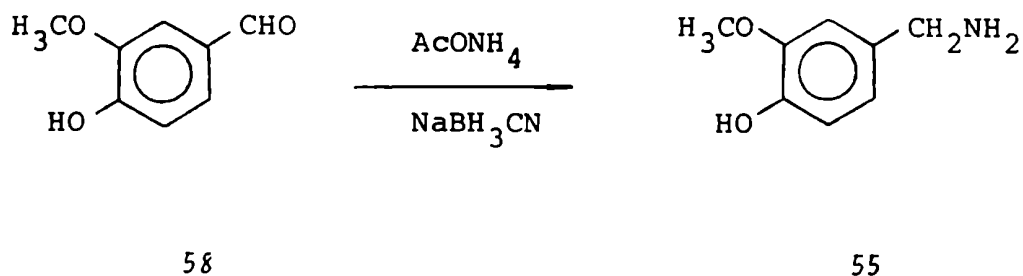
Como métodos de reducción se usaron:

- . amalgama de sodio en ácido acético, alcohol⁶¹
- . Zinc en polvo y ácido acético²³
- . reducción electrolítica⁶²
- . hidrogenación catalítica⁶³

pero ninguno de ellos daba un rendimiento superior al 60%.

Debido a ello es que primero se intentó obtener la vainillil-
amina (55) por aminación reductiva⁶⁴ tratando vainillina
(58) con acetato de amonio y cianoborohidruro de sodio en
metanol absoluto a temperatura ambiente, de acuerdo a la

siguiente ecuación:

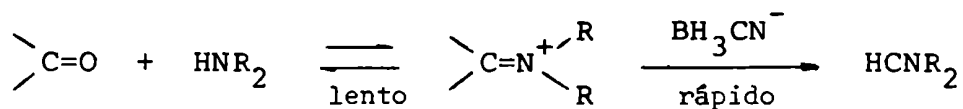


Las relaciones molares vainillina:acetato de amonio:ciano-borohidruro de sodio fueron 10:100:7. Se siguió el curso de la reacción por cromatografía en capa delgada y revelando con ninhidrina se observó recién a las 24 hs. una mancha rosada que indicaba la presencia de la amina primaria. Revelado con iodo el cromatograma mostró además, aproximadamente cinco manchas más por lo que el producto no fue aislado. Se repitió la reacción en atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz para tratar de disminuir las reacciones secundarias pero no se obtuvieron mejores resultados.

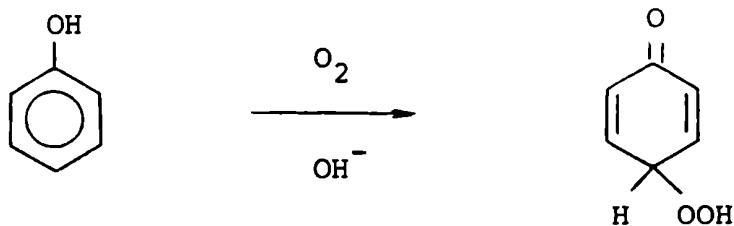
Evidentemente esta reacción no fue adecuada para obtener vainillilamina. Si analizamos en forma simplificada el

mecanismo de la aminación reductiva⁶⁵, vemos que esta ocurre en dos etapas:

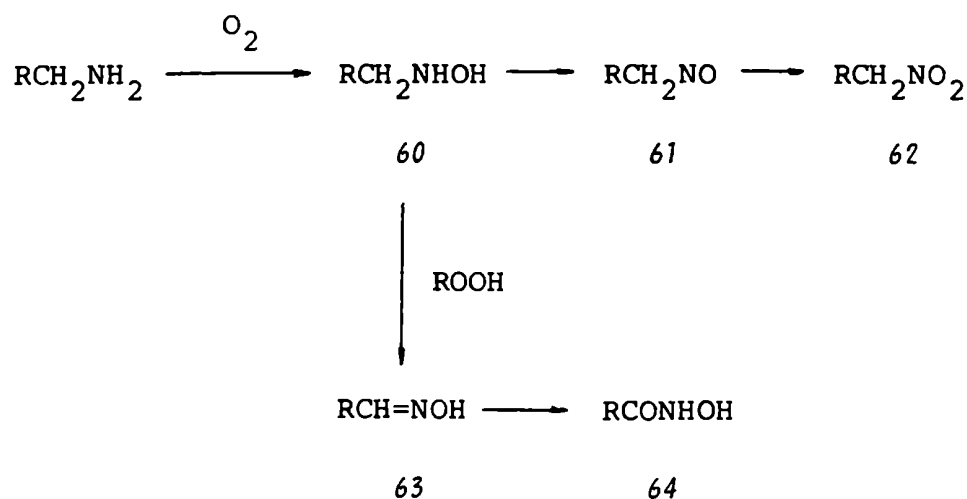
1. formación del iminio por condensación del carbonilo con la molécula de amoníaco o amina primaria o secundaria
2. reducción del grupo iminio por cianoborohidruro



Esta reducción es factible en medio alcalino, condiciones en las cuales la reducción del grupo carbonilo es despreciable, pero en nuestro caso, a ese pH probablemente se produjeron reacciones de autooxidación del grupo hidroxilo fenólico generando hidroperóxidos^{66,67} del tipo (59):



Este tipo de autooxidación también puede ocurrir sobre la amina primaria formada⁶⁸ de acuerdo al esquema 7.



Esquema 7. Reacción de autooxidación de aminas primarias.

Se postula para esta reacción de autooxidación en primer lugar la formación de hidroxilamina (60). Por tratarse de una amina primaria de la oxidación de la hidroxilamina (60) se pueden obtener nitroso (61) y nitroderivados (62). La presencia de hidroperóxidos generados por el grupo fenólico podría conducir a la formación de oximas (63) y ácidos hidroxámidos (64) entre otros productos, resultantes del ataque electrofí-

lico por parte del oxígeno peroxídico⁶⁹.

Con respecto al grupo aldehído, que se encuentra presente en la vainillina (58) , también puede llegar a sufrir autooxidación y, de acuerdo a los trabajos de Bacstrom⁷⁰, los aldehídos aromáticos forman ácidos carboxílicos por autooxidación al aire y a temperatura ambiente.

Es sabido que la oxidación de vainillina en solución alcalina produce como productos principales⁷¹:

- . ácido vainíllico (65)
- . 5-formilvainillina (66)
- . 5-carboxivainillina (67)
- . ácido 5-carboxivainíllico (68)
- . vainillovainillona (69)
- . vainillil (70)
- . vainilloína (71)
- . desoxivainilloína (72)

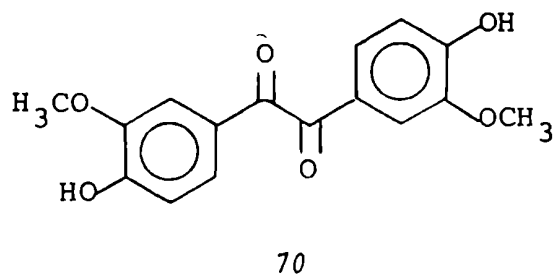
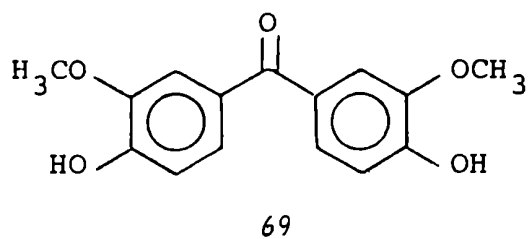
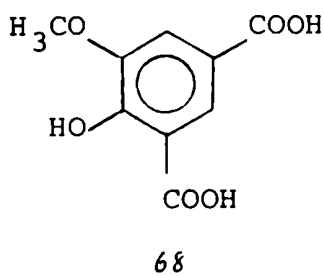
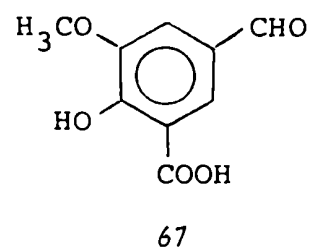
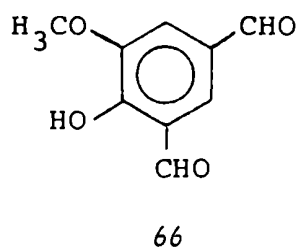
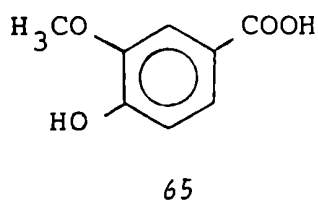
por condensación aldólica de ésta última⁷² (72):

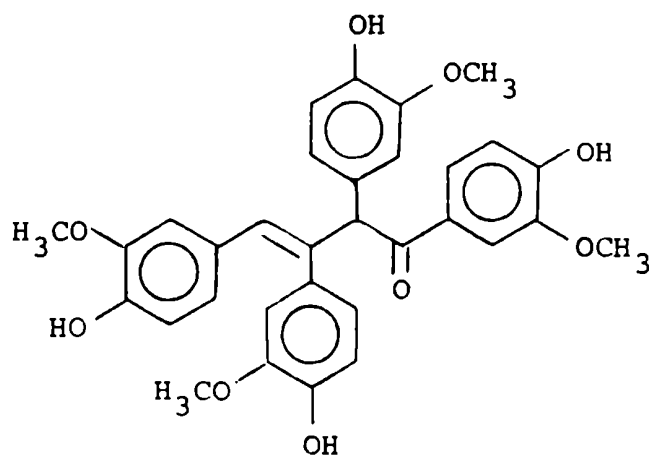
- . 3-hidroxi-1,2,3,4-tetra(4-hidroxi-3-metoxifenil)-butan-

1-ona (73)

y por deshidratación de (73)

. 1,2,3,4-tetra-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-buten-1-ona (74).





74

Con el objeto de eliminar las reacciones laterales provenientes de la oxidación del fenol, se efectuó la reacción con acetato de vainillina (75) pero se obtuvieron resultados similares. El acetato de vainillina (75) se preparó por acetilación de la vainillina (58) con anhídrido acético y piridina a temperatura ambiente durante 12 hs. Se obtuvo un 80% de rendimiento del producto puro recristalizado de etanol.

I.1.2. Obtención del clorhidrato de vainillilamina (56)

Debido a los inconvenientes presentados se decidió pre-

parar la vainillilamina (55) por reducción de vainillalldoxima (57).

I.1.2.1. Obtención de vainillalldoxima (57)

La oxima se preparó en la forma usual tratando vainilli-
na (58) con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio
en solución de etanol-agua. Se produjo un sólido blanco que
fue recristalizado de la mezcla de solventes benceno-eter de
petroleo obteniéndose el producto puro con 80% de rendimiento
y cuyo punto de fusión coincidía con el dato de literatura⁷³.

I.1.2.2. Reducción de vainllalldoxima (57) a clorhidrato de vainillilamina (56)

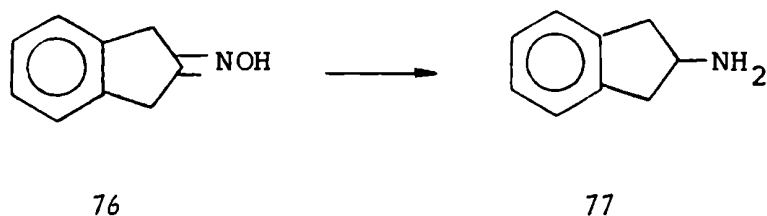
Teniendo en cuenta los procedimientos utilizados ante-
riormente^{23,61-63} decidimos efectuar la reducción a través de
una hidrogenación catalítica en medio ácido.

Es sabido que la hidrogenación catalítica de oximas⁷⁴

puede dar, de acuerdo a las condiciones experimentales y sustratos usados:

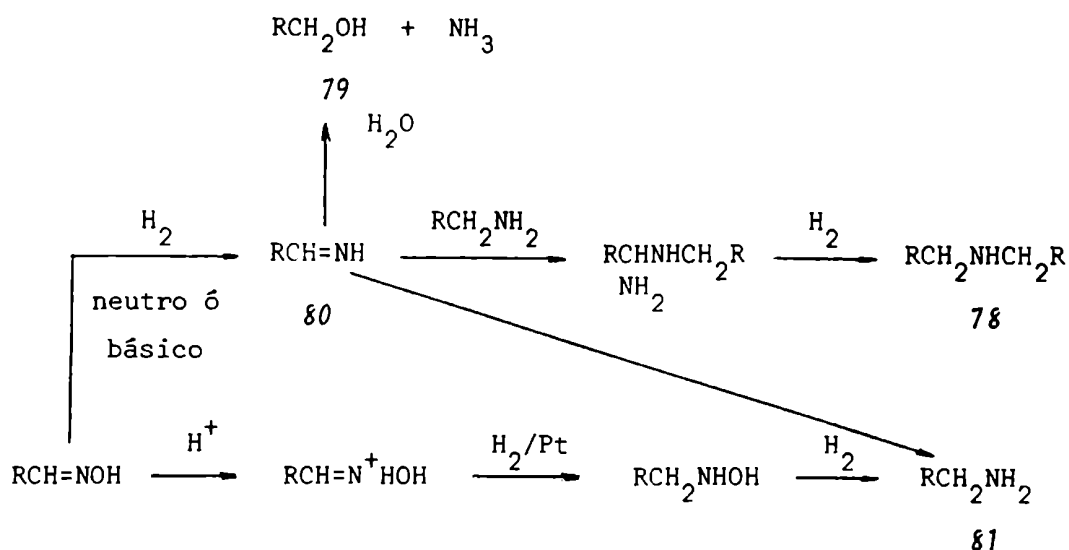
- . aminas primarias, secundarias o terciarias
- . alcoholes derivados de hidrólisis reductiva
- . hidroxilaminas o iminas derivadas de reducción parcial
- . productos derivados por interacción con otras funciones como alquilaciones reductivas con aldehídos o cetonas.

Para obtener aminas primarias exclusivamente, el catalizador usual es el paladio utilizado a menudo en medio ácido. Inicialmente se utilizaba platino pero los rendimientos eran bajos fundamentalmente porque este metal es inhibido por aminas y la velocidad de la reducción disminuye apreciablemente a medida que aparece la amina en el sistema⁷⁵. Por esta causa y para disminuir la formación de aminas secundarias, las hidrogenaciones sobre platino se efectúan en medio ácido. Rosen y Green⁷⁶ postularon un mecanismo para la reducción de la 2-indanoxima (76) a 2-aminoindano (77).



Los autores mencionados⁷⁶ compararon los resultados de la hidrogenación estando la oxima disuelta en una solución de ácido acético-ácido sulfúrico. A pesar de efectuarse la reducción en medio ácido, con Pd 5% sobre carbón rindió 2-aminoindano con un rendimiento de 90 a 95%, en tanto que con Pt 5% sobre carbón produjo 2-(hidroxilamino)-indano con 54% de rendimiento y nada del producto deseado, o sea 2-aminoindano. Como se puede apreciar el platino sólo redujo parcialmente la oxima obteniéndose una hidroxilamina.

Si la solución no es ácida se producen mezclas de aminas primarias, secundarias y a veces terciarias dependiendo de los efectos estéricos existentes en el sustrato. La cantidad de amina secundaria (7%) disminuye a medida que aumenta el tamaño de los sustituyentes en la vecindad del grupo hidroximino de la oxima.



Esquema 8. Intermediarios, productos y subproductos formados en la hidrogenación catalítica de una oxima.

Por otra parte, y como se puede observar en el esquema 8, la presencia de agua también es perjudicial en el caso de querer obtener aminas primarias ya que en medio acuoso la hidrogenación de oximas produce fundamentalmente alcoholes (79). Se postula que ocurre una hidrogenólisis catalítica del enlace N-O y la imina resultante (80) se hidroliza rápidamente antes de poder ser reducida la amina (81).

Teniendo en cuenta lo discutido con respecto a la reducción de las oximas se decidió efectuar la hidrogenación usando pa-

ladio 10% sobre carbón como catalizador y estando la oxima disuelta en una solución de etanol-ácido clorhídrico. La reacción se efectuó a presión atmosférica y a temperatura ambiente y su curso fue seguido por cromatografía en capa delgada hasta que desapareció totalmente la mancha correspondiente a la vainillalldoxima. El clorhidrato de vainillilamina obtenido fundió con descomposición de 220-221°C y fue utilizado para obtener la vainillilamina (55).

I.1.2.3. Obtención de vainillilamina (55)

Nelson¹⁸ aisló vainillilamina por tratamiento del clorhidrato con solución de hidróxido de sodio 10% en agua. No informó el rendimiento pero se sabe que, debido a la presencia del fenol, si se agrega un pequeño exceso de solución básica reacciona el fenol formando fenóxido y de esa forma el aislamiento de la molécula no es efectivo. Es por ello que se pensó en liberar la vainillilamina de su clorhidrato usando amoníaco como base. Se disolvió entonces la sal en agua

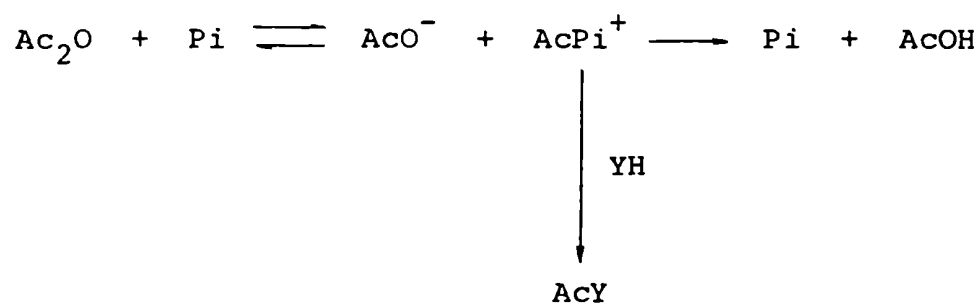
se agregó amoníaco concentrado e inmediatamente eter etílico. Se separó de la solución un precipitado blanco de vainillilamina. Este, secado al vacío sobre ácido sulfúrico para eliminar el agua de hidratación y protegido de la luz, dio lugar al producto (55) de punto de fusión coincidente con la literatura²³ con 90% de rendimiento. La vainillilamina así obtenida se conservó siempre al vacío y en la oscuridad para evitar su impurificación por reacciones de autooxidación.

I.2. SINTESIS DE CLOROVAINILLILAMIDAS

I.2.1. Síntesis de 3-cloro-N-vainillilpropionamida (52)

La amida se preparó por acilación de la vainillilamina (55) con cloruro de 3-cloropropionilo. Inicialmente se efectuó la reacción usando eter etílico como solvente como lo había hecho Nelson²¹ para preparar las vainillilamidas. Pero en este solvente la vainillilamina es insoluble y la reacción en fase heterogenea no dio buen rendimiento. Se probó la reacción

usando el doble de número de moles de amina que de cloruro de ácido como en trabajos de literatura^{21,23,77} obteniéndose 5% de rendimiento. Si se agregaba piridina el rendimiento aumentaba a un 12% como consecuencia de la catálisis nucleofílica ejercida por esta amina sobre el cloruro de ácido de manera semejante a la postulada para el anhídrido acético⁷⁸ y que se puede observar en el esquema 9:



Esquema 9. Catálisis nucleofílica de la piridina.

La piridina resulta ser un catalizador eficiente para estas reacciones porque es un nucleófilo altamente efectivo para acilos con buen grupo saliente. El intermediario de ami-

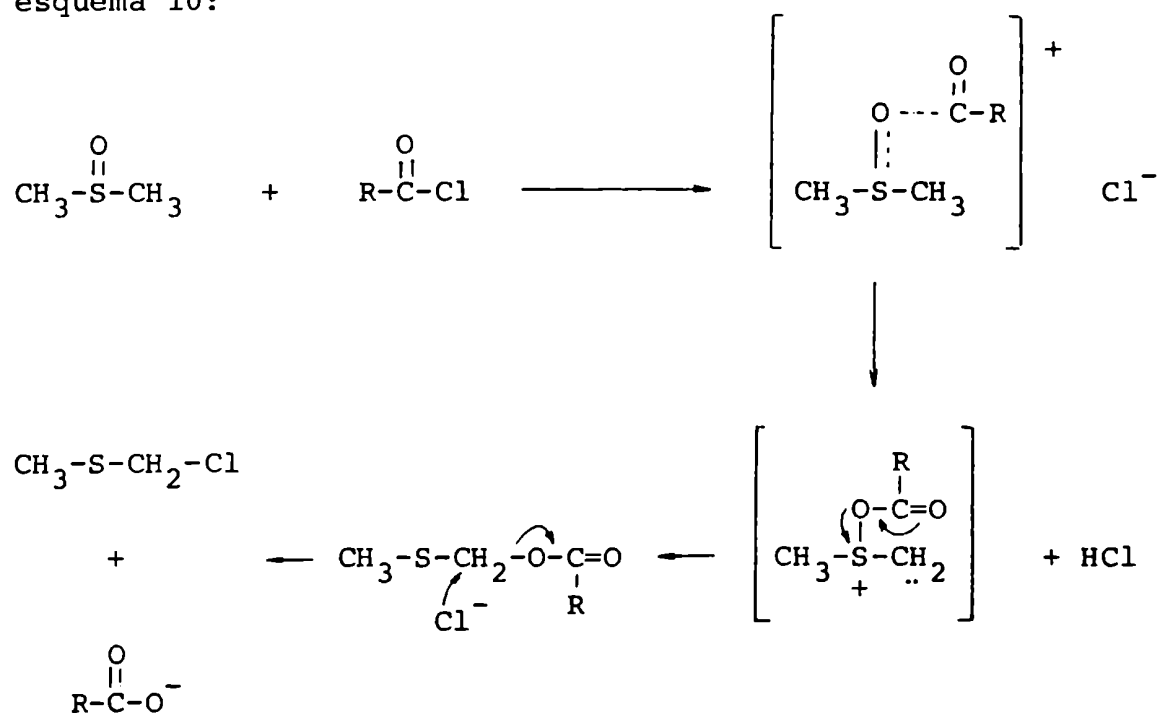
na terciaria formado no puede perder un protón para dar la amida estabilizada por resonancia y en consecuencia es altamente reactivo hacia otros nucleófilos.

Posteriormente se intentó la reacción usando acetato de etilo como solvente aumentando el rendimiento en este caso a un 27%. Entonces se determinó la solubilidad de vainillilamina en otros solventes con el objeto de lograr mejores rendimientos a través de una reacción en un sistema homogéneo. En la tabla 3 se presentan los resultados obtenidos:

SOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg/ml)
Dimetilsulfóxido	10,0
Acetona	3,0
Acetonitrilo	1,5
Nitrometano	1,0

Tabla 3 . Solubilidad de vainillilamina en distintos solventes.

Considerando que el dimetilsulfóxido ofrecía buenas condiciones de solubilidad se intentó la reacción en este solvente pero no se obtuvieron resultados satisfactorios debido a la reacción secundaria ocurrida entre el dimetilsulfóxido y el cloruro de ácido⁷⁹ que se describe en el esquema 10:



Esquema 10. Reacción de dimetilsulfóxido con cloruros de ácido.

Finalmente se llevó a cabo la reacción usando acetona como solvente. A una solución de vainillilamina en acetona

Vainillilamina (mmoles)	3-ClPrCOCl (mmoles)	Pi (mmoles)	RCOCl/amina	Pi/amina	Solvente	Rendimiento (%)
2,00	1,0	-	0,5	-	eter	5
1,00	1,1	100	1,1	100	eter	12
1,00	1,1	100	1,1	100	AcOEt	27
2,66	3,0	260	1,1	100	DMSO	1
1,00	1,1	100	1,1	100	Acetona	55
1,00	2,0	100	2,0	100	Acetona	78

Tabla 4. Reacciones de acilación de vainillilamina con cloruro de 3-cloropropionilo.

se le agregó piridina y cloruro de 3-cloropropionilo. Los resultados obtenidos por variación de las condiciones de acilación de vainillilamina se encuentran resumidos en la tabla 4, en la que se puede observar que los más satisfactorios se consiguieron con acetona anhidra a reflujo y utilizando piridina como catalizador y base auxiliar.

I.2.2. Síntesis de 4-cloro-N-vainillilbutiramida (83)

La 4-cloro-N-vainillilbutiramida (83) se preparó por acilación de vainillilamina (55) con cloruro de 4-clorobutirilo de acuerdo al esquema 6 en la forma descrita para la 3-cloro-N-vainillilpropionamida. En esta oportunidad también se usó acetona como solvente y piridina como base auxiliar y catalizador en relación 100:1 con respecto a (55).

Nuevamente se estudiaron las condiciones de reacción variando las cantidades relativas de (55) y cloruro de 4-clorobutirilo y los tiempos de calentamiento.

La tabla 5 presenta los resultados obtenidos y de su observación podemos concluir que las mejores condiciones resultaron ser una relación cloruro de ácido:amina de 2 con 7 hs. de calentamiento a reflujo.

55 (mmoles)	4-ClBuCOCl (mmoles)	RCOCl/ 55	TIEMPO (hs.)	RENDIMIENTO (%)
1	4	4	24	10
1	2	2	5	51
1	2	2	7	81
1	2	2	16	66
1	2	2	48 [*]	58

Tabla 5. Reacciones de acilación de vainillilamina (55) con cloruro de 4-clorobutirilo. * temperatura ambiente.

I.2.3. Síntesis de 5-cloro-N-vainillilvaleramida (84)

El compuesto (84) se obtuvo por acilación de vainillil-amina' (55) con cloruro de 5-clorovalerilo de acuerdo al esquema 6 y en forma similar a la indicada para sintetizar la 3-cloro-N-vainillilpropionamida. Como en otras oportunidades, se usó acetona anhidra como solvente y piridina como catalizador y base auxiliar.

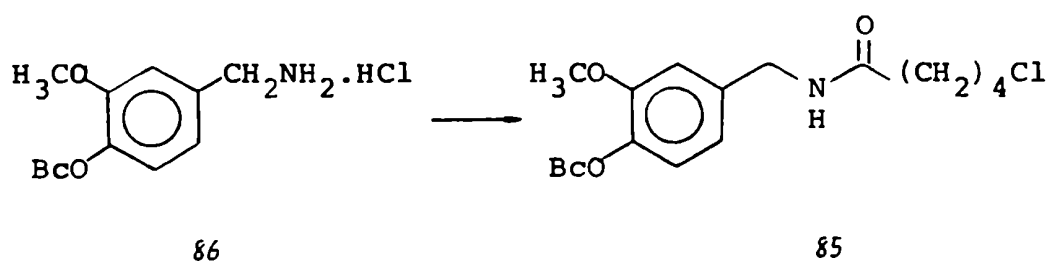
También en este caso se variaron las condiciones de calentamiento y la relación cloruro de ácido:amina. Los resultados se encuentran resumidos en la tabla 6. De ella podemos deducir que las mejores condiciones de acilación fueron 5 hs. de calentamiento con una relación cloruro de ácido:amina de 2. Se observó que tiempos mayores o menores de calentamiento disminuían el rendimiento y éste no era afectado al dejar la reacción a temperatura ambiente 15 hs. después del período de 5 hs. de reflujo.

55 (mmoles)	5-ClVaCOCl (mmoles)	RCOCl/ 55	TIEMPO (hs.)	RENDIMIENTO (%)
1,00	2,0	2,0	3	52
0,92	2,3	2,5	24	41
5,50	11,0	2,0	5	78
4,30	8,6	2,0	5,15 [*]	77

Tabla 6. Reacciones de acilación de vainillilamina (55) con cloruro de 5-clorovalerilo. * temperatura ambiente.

I.2.4. Síntesis de 5-cloro-benciloxivainillilvaleramida(85)

Se preparó a partir del clorhidrato de benciloxivainillilamina (86) de acuerdo a la siguiente ecuación:



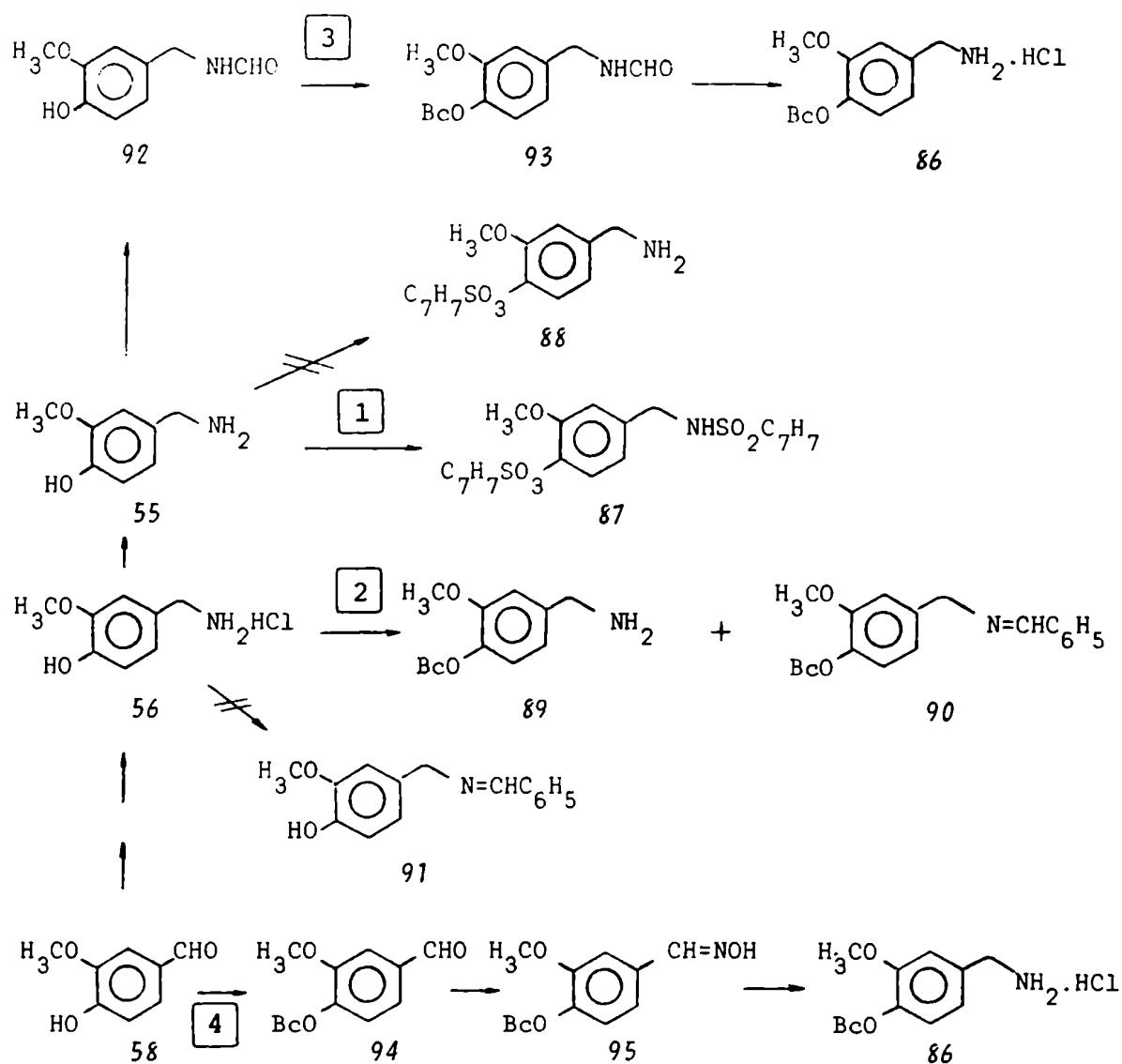
El clorhidrato de benciloxivainillilamina (86) fue obtenido después de varios intentos que se encuentran formulados en el esquema 11.

Todos los caminos involucrados en el mencionado esquema tuvieron como finalidad lograr la protección del hidroxilo fenólico de la vainillilamina en forma selectiva y se explicarán a continuación en la descripción de la obtención de (86).

I.2.4.1. Obtención del clorhidrato de benciloxivainillilamina (86)

Camino 1

Entre los trabajos consultados sobre protección de fenoles⁸⁰⁻⁸³ aparentó ser el más apropiado el de Kurita⁸⁴ sobre tosilación de aminofenoles. Este proponía la posibilidad de una selectividad en la monotosilación de aminofenoles utilizando cloruro de p-toluensulfonilo y distintas bases de acuerdo a si se deseaba tosilar el grupo amino



Esquema 11. Intentos de preparación de clorhidrato de bencil-oxivainillilamina.

o el hidroxilo fenólico. Con el objeto de hacer reaccionar preferentemente el hidroxilo sin afectar el grupo amino se trató una suspensión de vainillilamina (55) en cloruro de metileno con cloruro de p-toluensulfonilo y trietilamina a 0°C. La tosilación selectiva efectuada en una base tan fuerte como la trietilamina de $pK_a: 11,01^{85}$ trae aparejada la formación de una cantidad suficiente de fenóxido como para que el anión sea un nucleófilo muy reactivo y se tosile selectivamente el fenol en presencia del grupo amino aromático. En el caso de la vainillilamina, por el hecho de ser una bencilamina, es una amina mucho más básica ($pK_a: 9,33^{81}$) y probablemente mejor nucleófilo que la anilina ($pK_a: 4,6^{81}$) y por ello se obtuvo la p-toluensulfonamida (87) en vez del producto esperado (88).

Camino 2

Se intentó proteger el hidroxilo fenólico con un eter bencílico. Para ello Wasserman y col.⁸⁶ proponían, en primer

término, proteger el grupo amino a través de una base de Schiff y luego efectuar la bencilación del fenol. En un paso posterior se procedía a la desprotección del grupo amino, lográndose así la selectividad deseada. Los autores llevaban a cabo la reacción de formación de la base de Schiff y la bencilación en un solo paso.

Teniendo en cuenta este antecedente, se calentó durante 8 hs. en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de vainillilamina (55), benzaldehído, ácido p-toluensulfónico, dimetilformamida y tamices moleculares, con el objeto de preparar el benciliden derivado de (55). Posteriormente se agregaron carbonato de potasio y cloruro de bencilo y se siguió calentando durante 16 hs. más. Mediante el aislamiento y separación cromatográfica del sólido obtenido se determinó la presencia de dos componentes que fueron identificados por espectrometría de masa como benciloxivainillilamina (89) y benciloxibencilidenvainillilamina (90) con rendimientos respecto a vainillilamina de 6,5 y 1,1% respectivamente.

Debido al exiguo rendimiento de benciloxivainillilamina

(89) obtenido por esta técnica, a pesar de efectuarse reiteradas veces y extremando los cuidados experimentales, se decidió probar la síntesis del benciliden derivado de (55) por separado.

La base de Schiff (91) se preparó tratando una suspensión de vainillilamina (55) en cloruro de metileno con benzaldehído y trietilamina a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y protegiendo el sistema de la luz. Si bien estas condiciones eran las indicadas en literatura^{87,88} para obtener benciliden derivados no se logró el producto esperado sino que, después de efectuar los lavados correspondientes, la evaporación del solvente produjo un aceite que resultó ser benzaldehído.

Camino 3

A través de este camino se intentó obtener la benciloxivainillilamina (89) protegiendo el amino con un grupo formilo. Luego de analizar la bibliografía consultada⁸⁹⁻⁹⁴ se optó

por formular la vainillilamina (55) con ácido fórmico y anhídrido acético de acuerdo a la técnica desarrollada por Sheehan y col.⁹⁵. Esta condujo a resultados satisfactorios y, luego de aislar e identificar el producto obtenido (92) se procedió a llevar a cabo su bencilación. Para ello se trató una solución de vainillilformamida (92) en acetona con carbonato de potasio anhidro, ioduro de potasio y cloruro de bencilo. El curso de la reacción fue seguido por cromatografía en capa delgada y recién a las 48 hs. de calentamiento se observó la desaparición de la mancha correspondiente a vainillilformamida y la presencia de una mancha única que, como se comprobó luego de su aislamiento e identificación, correspondía al producto esperado (93).

Para obtener la vainillilamina selectivamente protegida (86) sólo bastaba hidrolizar el grupo formamida. El método óptimo consistía en una hidrogenación catalítica con Pd que produce resultados cuantitativos⁹⁶, pero en nuestro caso no era factible utilizarla debido a que este tratamiento habría escindido el grupo bencilo de (93).

El grupo formamido es relativamente lábil a las condiciones de hidrólisis y, debido a que puede hacerlo en casos en que es inerte el enlace peptídico^{97,98}, es usado frecuentemente como grupo protector de aminoácidos en síntesis de proteínas.

La bibliografía consultada sobre ruptura de formamidas considera diversas condiciones de hidrólisis, como ser:

- . medio ácido⁹⁵
- . medio básico⁹⁹
- . oxidación¹⁰⁰
- . tratamiento con cloruro de acetilo y alcohol bencílico¹⁰¹

y se refiere específicamente a la hidrólisis de formamidas de aminoácidos o dipéptidos que son inertes a los medios de reacción mencionados. Desafortunadamente la benciloxivainililamina formada por hidrólisis de (93) sería muy reactiva en la mayoría de los casos enunciados y sólo en medio ácido sería relativamente estable. Teniendo en cuenta estas conside-

raciones se decidió probar la reacción de hidrólisis del grupo formamida de (93) en estas condiciones utilizando ácido clorhídrico acuoso o metanólico como reactivos. A pesar de efectuarse la reacción con extremo cuidado no se pudo evitar que, al hidrolizarse la amida, ocurriera la ruptura simultánea del enlace oxígeno-carbono del eter bencílico y se obtuviera clorhidrato de benciloxivainillilamina (86) con sólo 8% de rendimiento y acompañado de una importante proporción de clorhidrato de vainillilamina (56).

En la tabla 7 se encuentran resumidas las pruebas efectuadas y los resultados obtenidos.

Camino 4

En este camino se proyectó obtener la benciloxivainillilamina (86) a través de una oxima como intermediario de la síntesis. Si se observa el esquema 11 se puede apreciar que el primer paso de esta ruta consistió en la bencilación de la vainillina (58). Siguiendo la técnica descrita por Buzas y

SOLVENTE	CONDICIONES	TIEMPO (hs.)	RENDIMIENTO (%)	
			86	56
HCl aq. 0,5N	a	48	-	-
HCl aq. 0,5N	b	2	6	65
HCl aq. 0,5N	b	5	-	97
HCl/MeOH 1N	a	48	-	-
HCl/MeOH 1N	b	2	8	60
HCl/MeOH 1N	b	5	-	80

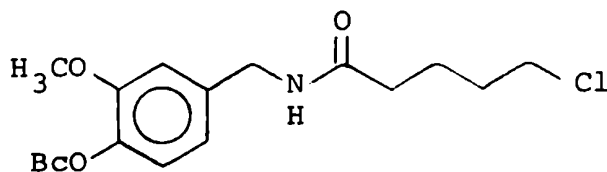
Tabla 7. Hidrólisis de benciloxivainillilformamida (93).
a: temperatura ambiente, b: calentamiento reflujo.

Dufour⁵⁴ se calentó a reflujo una solución de vainillina en etanol e hidróxido de potasio, a la que se agregó el cloruro de bencilo. Se obtuvo el producto (94) puro con 64% de rendimiento. La benciloxivainillina se transformó en la oxima (95) por reacción con el clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio en etanol¹⁰² obteniéndose un 90% de rendimiento de producto puro. La reducción de la oxima a la amina, en este

caso, se llevó a cabo con hidruro de aluminio y litio¹⁰² a temperatura ambiente. Se obtuvo de esta forma el clorhidrato de benciloxivainillilamina (86) con 80% de rendimiento.

Este camino es el que produjo mejores resultados y a través del cual se obtuvo la vainillilamina protegida con buenos rendimientos y de manera sencilla.

I.2.4.2. Síntesis de 5-cloro-N-benciloxivainillilvaler-
amida (85)



85

La 5-cloro-N-benciloxivainillilvaleramida se preparó por acilación del clorhidrato de benciloxivainillilamina (86) con

cloruro de 5-clorovalerilo a través de un procedimiento tipo Schotten-Baumann^{103,104}.

Este tipo de acilación se aplica preferentemente a cloruros de acilo aromáticos que tienen una velocidad de hidrólisis extremadamente lenta. Debido a que los cloruros de acilo alifáticos sufren hidrólisis rápidamente en las condiciones utilizadas, la técnica de Schotten Baumann con este tipo de cloruros de acilo produce amidas contaminadas con ácidos¹⁰⁵. La acilación de aminas primarias con este método usualmente da compuestos diacilados y esta tendencia se puede minimizar agregando el cloruro de ácido muy lentamente a una suspensión de la amina en álcali acuoso agitada rápidamente.

En nuestro caso se utilizó carbonato de potasio como base. A una solución acuosa de clorhidrato de benciloxivainililamina (86) se le agregó carbonato de potasio sólido e inmediatamente eter etílico. La amina liberada a partir del clorhidrato pasó a la fase etérea a la que se fue agregando lentamente una solución de cloruro de 5-clorovalerilo en eter etílico. El sistema se mantuvo a 0°C mientras duró el agrega-

de del agente acilante. Estas condiciones previnieron la formación de diacilderivados e hidrólisis del cloruro de ácido.

Se probaron distintas relaciones cloruro de ácido:amina encontrándose los mejores resultados para un cociente igual a 1,5. Los datos se encuentran expresados en la tabla 8.

86 (mmoles)	5-ClVaCOCl (mmoles)	RCOCl/ 86	RENDIMIENTO (%)
1,0	1,0	1,0	73
3,0	4,5	1,5	85
1,5	3,0	2,0	68

Tabla 8. Acilación de clorhidrato de benciloxivainillilamina (86) con cloruro de 5-clorovalerilo.

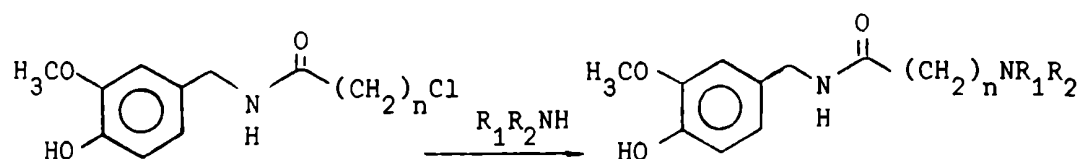
I.3. SINTESIS DE ALQUILAMINOVAINILLILAMIDAS

La bibliografía consultada sobre preparación de aminas¹⁰⁶⁻¹¹¹ describe numerosos métodos que involucran diver-

Los reactivos y sustratos así como también diferentes reacciones tales como:

- . alquilación
- . reducción
- . adición
- . hidrólisis
- . reordenamiento molecular, etc.

Teniendo en cuenta que el sustrato era un cloruro de alquilo primario se intentó llevar a cabo la síntesis de las alquilaminovainillilamidas a través de una reacción de alquilación consistente en el desplazamiento del halogenuro de alquilo por aminas de acuerdo a la ecuación:



R_1 y R_2 : CH_3 ; R_1 y R_2 : C_2H_5 ; R_1 : H y R_2 : $\text{CHNH}(\text{CH}_3)$; R_1 y R_2 : $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$

$n = 2, 3 \text{ y } 4$

En este método, especialmente indicado para obtener aminas alifáticas fueron usadas como nucleófilos: dimetilamina (DMA), dietilamina (DEA), isopropilamina (IPA) y piperidina (PIPE) y como halogenuros de alquilo las cloroalquilvainillilamidas preparadas en la sección I.2.

I.3.1. Síntesis de alquilaminovainillilpropionamidas

I.3.1.1. Síntesis de (3-N,N-dimetilamino)-N-vainillilpropionamida (96)

Se sintetizó a partir de 3-cloro-N-vainillilpropionamida (82) con DMA. Se intentaron distintas condiciones de reacción:

a)

A una solución metanólica de 3-cloro-N-vainillilpropionamida se le agregó una solución de DMA 40% en agua. Después de 48 hs. a temperatura ambiente no se observó la formación de producto. Se podría suponer que no hubo reacción debido a

la baja reactividad de la DMA en soluciones acuosas. Esto se explicaría considerando que el agua, al bloquear el centro activo de la molécula de la amina a través de puentes de hidrógeno, suprime su reactividad^{112,113}.

b)

Con el objeto de aumentar la reactividad de la amina se intentó la sustitución tratando la 3-cloro-N-vainillilpropionamida con DMA pura. Esta se obtuvo por destilación al vacío de la solución acuosa de DMA recogiendo el destilado a -78°C . Esta amina presenta el problema de tener un punto de ebullición bajo, de $7,4^{\circ}\text{C}$ ¹¹⁴, por lo cual debió ser introducida en la reacción manteniendo el sistema en frío.

La reacción se efectuó utilizando una relación molar de DMA a cloroamida (82) de 10:1 a temperatura ambiente y también calentando a 110°C durante distintos períodos de tiempo.

En todos los casos el análisis de la mezcla de reacción mostró la presencia de muchos componentes indicando que las condiciones eran demasiado drásticas.

Debido a la elevada basicidad de la DMA de $\text{pK}_a:10,7$ ^{115,116} es probable que haya promovido entre otras cosas la menciona-

da autooxidación del fenol en medio alcalino^{66,67}, y también la formación de algún producto de eliminación a partir de la cloroamida.

c)

Teniendo en cuenta los resultados anteriores se intentó efectuar la reacción en presencia de un solvente adecuado. Se optó por el etanol absoluto porque, además de estar indicado para este tipo de reacciones^{117,118} disolvía completamente los reactivos, y de acuerdo a la literatura consultada¹¹⁵ incrementaba la habilidad nucleofílica de la DMA.

Se probó la reacción usando una relación molar amina: cloroamida de 5:1 y en estas condiciones se obtuvo el producto deseado con 62% de rendimiento.

En la tabla 9 están resumidas las condiciones experimentales probadas para preparar la (3-N,N-dimetilamino)-N-vainillilpropionamida (9%).

mmoles DMA / mmoles 82	SOLVENTE	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO (hs.)	RENDIMIENTO (%)
7,4 [*]	metanol	25	48	N.R.
10,0	-	25	24	M.P.
10,0	-	110	1	M.P.
10,0	-	110	2	M.P.
10,0	-	110	3	M.P.
5,0	etanol absoluto	25	17	62

Tabla 9. Reacción de 3-cloro-N-vainillilpropionamida (82) con DMA. N.R.: no reacciona. M.P.: muchos productos. * solución acuosa de DMA al 40%.

I.3.1.2. Síntesis de (3-N,N-dietilamino)-N-vainillil-propionamida (97)

Esta reacción se llevó a cabo usando etanol absoluto como solvente y los mejores resultados se obtuvieron con una relación DEA: cloroamida de 5:1. Debido a que DEA es menos volátil (punto de ebullición: $55,5\text{ }^{\circ}\text{C}^{114}$) la reacción pudo probarse también a reflujo. Las distintas condiciones experimentales probadas aparecen resumidas en la tabla 10.

I.3.1.3. Síntesis de (3-N-isopropilamino)-N-vainillil-propionamida (98)

Teniendo en cuenta que la IPA mostraba menor basicidad que las dos aminas anteriores ($\text{pK}_a: 10,63^{119}$) y asimilando esta propiedad a la nucleofilicidad supusimos que se requerirían condiciones de reacción más drásticas o tiempos más prolongados para obtener resultados satisfactorios.

En la tabla 10 están presentadas las variaciones proba-

AMINA	mmoles AMINA / mmoles 82	TEMPERATURA	TIEMPO (hs.)	RENDIMIENTO (%)
DEA	2	ambiente	24	41
	2	reflujo	3	54
	5	ambiente	24	62
	5	reflujo	3	78
	10	ambiente	24	30
	10	reflujo	3	43
	10	reflujo	6	37
IPA	5	ambiente	24	28
	5	reflujo	6	64
	5	reflujo	18	80
	5	reflujo	24	79
	10	reflujo	18	68
PIPE	2	reflujo	24	32
	5	ambiente	24	47
	5	reflujo	18	56
	5	reflujo	24	60
	10	reflujo	24	50

Tabla 10. Reacción de 3-cloro-N-vainillilpropionamida (82) con DEA, IPA y PIPE

das y los resultados obtenidos.

I.3.1.4. Síntesis de (3-N-piperidinilamino)-N-vainillil-propionamida (99)

Brown¹²⁰ determinó la energía de tensión estérica de aductos de trimetilboro con diferentes aminas y estos valores pueden dar una idea de la basicidad intrínseca de las aminas en una serie donde los factores estéricos son constantes. Algunos de los datos aportados figuran en la tabla 11.

AMINA	ENERGIA DE TENSION ESTERICA (Jmol ⁻¹)
Dimetilamina	5,9
Pirrolidina	12,1
Piperidina	18,0
Quinuclidina	29,3
Dietilamina	30,1
t-Butilamina	33,5
Trietilamina	71,2

Tabla 11. Energías de tensión estérica para aductos de trimetilboro y aminas.

De acuerdo a la tabla 11 la piperidina tendría una basicidad intermedia entre la DMA y la DEA, lo cual podría haber hecho pensar que también las condiciones de reacción podrían haber estado comprendidas entre las utilizadas en las dos reacciones. Efectuando las mismas pruebas se estableció que las mejores condiciones resultaban al llevar a cabo la sustitución por calentamiento a reflujo durante 24 hs. como se puede observar en la tabla 10.

I.3.2. Síntesis de alquilaminovainillilbutiramidas

I.3.2.1. Síntesis de (4-N,N-dimetilamino)-N-vainillilbutiramida (100)

En un primer intento el compuesto (100) se sintetizó por tratamiento de 4-cloro-N-vainillilbutiramida (83) con DMA en condiciones similares a las de obtención de (3-N,N-dimetilamino)-N-vainillilpropionamida. Los resultados se pueden observar en la tabla 12.

mmoles DMA / mmoles 83	SOLVENTE	TEMPERATURA	TIEMPO (hs.)	RENDIMIENTO (%)
8*	metanol	ambiente	48	N.R
5	etanol absoluto	ambiente	24	56
2 ^a	benceno: metanol	-30°C a t. ambiente	26	78

Tabla 12 . Reacción de 4-cloro-N-vainillilbutiramida (83) con DMA. *:solución acuosa al 40%, a:gaseosa.

Posteriormente, con el objeto de averiguar si se podía mejorar el rendimiento de la reacción y, considerando los problemas que planteaba la DMA debido a su volatilidad se pensó en efectuar la reacción en un sistema cerrado y generando la DMA "*in situ*" por tratamiento del clorhidrato con solución de hidróxido de sodio. Este método condujo a la formación del producto deseado con un rendimiento 22% mayor que el obtenido en el método anterior como se puede apreciar en la tabla 12.

I.3.2.2. Síntesis de (4-N,N-dietilamino)-N-vainillil-
butiramida (101)

I.3.2.3. Síntesis de (4-N-isopropilamino)-N-vainillil-
butiramida (102)

I.3.2.4. Síntesis de (4-N-piperidinilamino)-N-vainillil-
butiramida (103)

Las tres aminoalquylvainillilamidas restantes de la serie de cuatro carbonos en la cadena alquílica fueron sintetizadas por tratamiento de la 4-cloro-N-vainillilbutiramida (83) con la amina correspondiente en cada caso en condiciones similares a los compuestos derivados de 3-cloro-N-vainillilpropionamida.

Las condiciones experimentales y los resultados obtenidos están resumidos en la tabla 13.

AMINA	mmoles AMINA / mmoles 83	TEMPERATURA	TIEMPO (hs.)	RENDIMIENTO (%)
DEA	2	reflujo	3	22
	5	reflujo	3	61
	5	reflujo	18	60
IPA	2	reflujo	3	17
	5	reflujo	3	41
	5	reflujo	12	77
PIPE	5	reflujo	3	38
	5	reflujo	19	67
	5	reflujo	24	68

Tabla 13. Reacción de 4-cloro-N-vainillilbutiramida (83) con DEA, IPA y PIPE.

I.3.3. Síntesis de alquilaminobenciloxivainillilvaleramidas

Después de numerosos intentos para preparar las alquilaminovainillilvaleramidas por los métodos descritos anteriormente y no obtener resultados satisfactorios debido a la compleja mezcla de productos obtenidos, se trató de prepararlas a partir de la 5-cloro-N-benciloxivainillilvaleramida (85) y posteriormente efectuar la desprotección del grupo bencilo.

I.3.3.1. Síntesis de (5-N,N-dimetilamino)-N-benciloxivainillilvaleramida (102)

Se preparó haciendo reaccionar 5-cloro-N-benciloxivainillilvaleramida (85) con DMA gaseosa proveniente del tratamiento de clorhidrato de DMA con solución de hidróxido de sodio. Se utilizaron las mismas condiciones que en la síntesis de (4-N,N-dimetilamino)-N-vainillilbutiramida y se obtuvo un rendimiento del 76%.

I.3.3.2. Síntesis de (5-N,N-dietilamino)-N-benciloxi-vainillilvaleramida (105)

I.3.3.3. Síntesis de (5-N-isopropilamino)-N-benciloxi-vainillilvaleramida (106)

I.3.3.4. Síntesis de (5-N-piperidinilamino)-N-bencil-oxivainillilvaleramida (107)

En la tabla 14 están presentados los datos que expresan las distintas condiciones utilizadas en la preparación de las aminoalquilbenciloxivainillilvaleramidas mencionadas.

Las técnicas usadas fueron semejantes a las seguidas en la síntesis de alquilaminovainillilpropionamidas.

I.3.4. Síntesis de alquilaminovainillilvaleramidas

Para obtener las alquilaminovainillilvaleramidas era necesario eliminar el grupo bencilo que se hallaba protegiendo el hidroxilo fenólico. Esta reacción se llevó a cabo a través de una hidrogenación catalítica utilizando pa-

AMINA	mmoles AMINA / mmoles 85	TIEMPO (hs.)	RENDIMIENTO (%)
DEA	2	3	26
	5	3	61
	5	6	58
	10	3	57
IPA	5	3	48
	5	6	69
	5	18	65
	10	6	57
PIPE	5	3	51
	5	6	63
	5	18	62
	10	6	48

Tabla 14. Reacción de 5-cloro-N-benciloxivainillilvalerami-
da (85) con DEA, IPA y PIPE. Todas las reacciones se efec-
tuaron calentando a reflujo.

ladio 10% sobre carbón como catalizador. En todos los casos
se usó etanol como solvente y los rendimientos obtenidos de
cada producto están presentados en la tabla 15.

Los productos obtenidos fueron:

- . (5-N,N-dimetilamino)-N-vainillilvaleramida (108)
- . (5-N,N-dietilamino)-N-vainillilvaleramida (109)
- . (5-N-isopropilamino)-N-vainillilvaleramida (110)
- . (5-N-piperidinilamino)-N-vainillilvaleramida (111)

COMPUESTO	RENDIMIENTO (%)
108	96
109	97
110	89
111	96

Tabla 15. Hidrogenación catalítica de alquilaminobenciloxivainillilvaleramidas.

I.4. Síntesis de N-vainillilpropionamida (112)

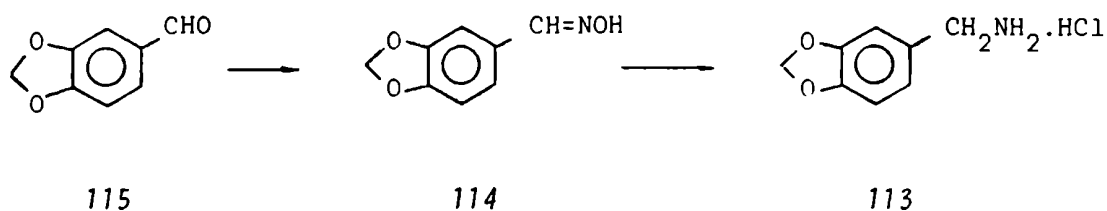
Este fue el único producto que se sintetizó sin sustitución en el extremo de la cadena lateral. Se preparó en la forma indicada para la síntesis de 3-cloro-N-vainillilpropionamida obteniéndose el producto deseado con 75% de rendimiento, un 29% más alto que el informado por Nelson²¹ que efectuaba la acilación en fase heterogénea y sin catalizador.

II. PREPARACION DE DERIVADOS DE PIPERONILAMIDAS

Como en el caso de las vainillilamidas, las alquilamino-piperonilamidas se prepararon de acuerdo al esquema 5. En esta oportunidad también se comenzó la síntesis con el aldehído correspondiente para obtener en una primera etapa la piperonilamina.

II.1. SINTESIS DE PIPERONILAMINA (113)

En este caso ya no existían los problemas asociados a la presencia del hidroxilo fenólico, siendo reemplazado el sistema 3-metoxi-4-hidroxi por el anillo 3,4-metilendioxi. En consecuencia, se proyectó preparar la piperonilamina (113) a través de la oxima correspondiente (114) de acuerdo a la siguiente ecuación:



Para ello se trató el piperonal con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio en una solución de etanol y agua. La piperonaldoxima (114) obtenida con 98% de rendimiento fue hidrogenada teniendo en cuenta las mismas consideraciones que se explicaron para la reducción de la vainillaldoxima (57) con

paladio 10% sobre carbón como catalizador. De esta forma se obtuvo el clorhidrato de piperonilamina (113) con 95% de rendimiento.

II.2. SÍNTESIS DE CLOROPIPERONILAMIDAS

II.2.1. Síntesis de 3-cloro-N-piperonilpropionamida (116)

II.2.2. Síntesis de 4-cloro-N-piperonilbutiramida (117)

II.2.3. Síntesis de 5-cloro-N-piperonilvaleramida (118)

Las piperonilamidas de 3,4 y 5 átomos de carbono en la cadena lateral se prepararon a través de un procedimiento tipo Schotten-Baumann que ya fue descrito en la síntesis de 5-cloro-N-benciloxivainillilvaleramida (85).

Se probaron distintas relaciones cloruro de ácido:amina encontrándose que la relación óptima era 1,2 en todos los casos como se puede observar en la tabla 16.

RCOCl	RCOCl (mmoles)	113 (mmoles)	mmoles RCOCl / mmoles 113	RENDIMIENTO (%)
	2,0	2,0	1,0	50
3-ClPrCOCl	2,0	1,7	1,2	88
	3,5	1,7	2,0	66
	2,0	2,0	1,0	34
4-ClBuCOCl	2,0	1,7	1,2	86
	2,0	1,0	2,0	62
	2,0	2,0	1,0	42
5-ClVaCOCl	2,0	1,7	1,2	70
	2,0	1,0	2,0	59

Tabla 16. Acilación de clorhidrato de piperonilamina (113) con cloruro de 3-cloropropionilo, cloruro de 4-clorobutirilo y cloruro de 5-clorovalerilo.

II.3. SÍNTESIS DE ALQUILAMINOPIPERONILAMIDAS

II.3.1. Síntesis de alquilaminopiperonilpropionamidas

II.3.1.1. Síntesis de (3-N,N-dimetilamino)-N-piperonilpropionamida (119)

El compuesto (119) se preparó utilizando el método en sistema cerrado con DMA liberada "*in situ*" ya descripto para la síntesis de (4-N,N-dimetilamino)-N-vainillilbutiramida. Se usó benceno anhidro como solvente. Si bien es un solvente poco polar para las reacciones de sustitución nucleofílica en nuestro caso resultó adecuado.

En primer lugar las cloroalquilpiperonilamidas no eran solubles en etanol absoluto de manera que este solvente quedaba excluído. Además los cristales provenientes del clorhidrato de DMA son insolubles en benceno permitiendo el desplazamiento del equilibrio de la reacción en el sentido de los productos. Estos cristales se forman a partir del exceso de

DMA utilizado y el cloruro proveniente de la 3-cloro-N-piperonilpropionamida.

El producto deseado se obtuvo con 65% de rendimiento.

II.3.1.2. Síntesis de (3-N,N-dietilamino)-N-piperonilpropionamida (120)

II.3.1.3. Síntesis de (3-N-isopropilamino)-N-piperonilpropionamida (121)

II.3.1.4. Síntesis de (3-N-piperidinilamino)-N-piperonilpropionamida (122)

En la tabla 17 se encuentran representadas las condiciones de reacción de 3-cloro-N-piperonilpropionamida (116) con DEA, IPA y PIPE, respectivamente. Los métodos utilizados fueron semejantes a los descriptos para las alquilaminovainillilpropionamidas, excepto que en este caso se usó una solución de cloruro de metileno:etanol absoluto 2:1 como solvente debido a la baja solubilidad de (116) en etanol absoluto. Los mejores resultados se obtuvieron con una relación amina:cloroamida de 5:1.

AMINA	mmoles AMINA / mmoles 116	TIEMPO (hs.)	RENDIMIENTO (%)
DEA	2	3	29
	5	3	58
	5	5	76
	5	18	69
IPA	5	3	65
	5	8	80
	5	18	79
PIPE	5	6	58
	5	15	76
	5	24	77

Tabla 17. Reacción de 3-cloro-N-piperonilpropionamida con DEA, IPA y PIPE.

II.3.2. Síntesis de alquilaminopiperonilbutiramidas

II.3.2.1. Síntesis (4-N,N-dimetilamino)-N-piperonilbutiramida (123)

Se obtuvo a partir de 4-cloro-N-piperonilbutiramida (117) con DMA generada "*in situ*" de acuerdo a la técnica descrita para la (4-N,N-dimetilamino)-N-vainillilbutiramida con un 60% de rendimiento.

II.3.2.2. Síntesis de (4-N,N-dietilamino)-N-piperonilbutiramida (124)

II.3.2.3. Síntesis de (4-N-isopropilamino)-N-piperonilbutiramida (125)

II.3.2.4. Síntesis de (4-N-piperidinilamino)-N-piperonilbutiramida (126)

Las tres alquilaminopiperonilbutiramidas fueron sintetizadas por reacción de 4-cloro-N-piperonilbutiramida (117) con

las aminas correspondientes de acuerdo a un procedimiento similar al utilizado en la síntesis de compuestos homólogos de la serie de vainillilamidas. Todas las experiencias se efectuaron calentando a reflujo la mezcla de reacción y el solvente fue una solución de benceno:cloruro de metileno 2:1. Las distintas condiciones probadas y los resultados obtenidos están resumidos en la tabla 18.

II.3.3. Síntesis de alquilaminopiperonilvaleramidas

II.3.3.1. Síntesis de (5-N,N-dimetilamino)-N-piperonilvaleramida (127)

Fue preparada en iguales condiciones que la (4-N,N-dimetilamino)-N-vainillilbutiramida obteniéndose con un rendimiento del 70%.

AMINA	mmoles AMINA / mmoles 117	TIEMPO (hs.)	RENDIMIENTO (%)
DEA	2	3	36
	4	3	50
	4	6	67
	4	10	67
	5	6	56
IPA	4	6	51
	4	10	66
	5	10	52
PIPE	4	6	41
	4	18	53
	5	6	56
	5	17	63

Tabla 18. Reacción de 4-cloro-N-piperonilbutiramida (117) con DEA, IPA y PIPE.

II.3.3.2. Síntesis de (5-N,N-dietilamino)-N-piperonil-valeramida (128)

II.3.3.3. Síntesis de (5-N-isopropilamino)-N-piperonil-valeramida (129)

II.3.3.4. Síntesis de (5-N-piperidinilamino)-N-piperonilvaleramida (130)

Nuevamente se estudiaron las condiciones para obtener estos tres compuestos utilizando la técnica descrita anteriormente para las alquilaminovainillilpropionamidas. El solvente de reacción fue una solución de benceno:cloruro de metileno en proporción 4:1 y las condiciones de reacción y los resultados obtenidos se encuentran presentados en la tabla 19.

III. PREPARACION DE DERIVADOS DE VERATRILAMIDAS

Siguiendo el esquema 5 la primera etapa en la síntesis de las alquilaminoveratrílamidas consistió en la prepa-

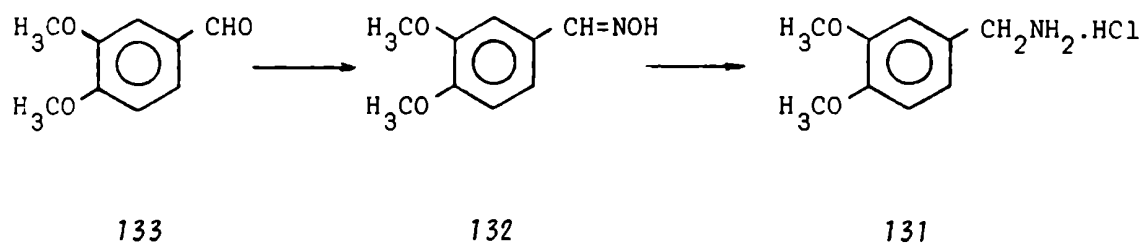
AMINA	mmoles AMINA / mmoles 118	TIEMPO (hs.)	RENDIMIENTO (%)
DEA	5	3	51
	5	6	70
	5	18	71
IPA	5	6	48
	5	24	70
PIPE	5	6	50
	5	18	69
	5	24	75

Tabla 19. Reacción de 5-cloro-N-piperonilvalerami-
da (118) con DEA, IPA y PIPE.

ración del clorhidrato de veratrilamina.

III.1. SINTESIS DE VERATRILAMINA (131)

También es esta oportunidad se consideró la posibilidad de obtener la mencionada amina a través de la oxima (132) de acuerdo al camino:



Primeramente se intentó preparar la oxima utilizando la técnica ya indicada para la síntesis de piperonaldoxima que consistió en tratar el veratraldehído (133) con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio, pero no se lograron resultados satisfactorios.

Posteriormente, se probó reemplazando el acetato de sodio por carbonato de sodio pero no se logró mejorar los resultados.

Finalmente se sintetizó la oxima utilizando hidróxido de sodio para la liberar la hidroxilamina de su clorhidrato¹²¹. El pH preciso para que la reacción tuviera lugar se logró luego por saturación de la solución con dióxido de carbono. Se obtuvo la oxima de esta forma con 80% de rendimiento.

Hidrogenando la veratraldoxima (132) con paladio 10% sobre carbón como catalizador y etanol:ácido clorhídrico como solvente se llegó al clorhidrato de veratrilamina con un rendimiento del 92%.

III.2. SINTESIS DE CLROVERATRILAMIDAS

III.2.1. Síntesis de 3-cloro-N-veratrilpropionamida (134)

III.2.2. Síntesis de 4-cloro-N-veratrilbutiramida (135)

III.2.3. Síntesis de 5-cloro-N-veratrilvaleramida (136)

Las tres cloroveratrílamidas se sintetizaron a través del procedimiento tipo Schotten-Baumann ya descrito para la preparación de 5-cloro-N-benciloxivainililvaleramida.

También en esta oportunidad se probaron diferentes relaciones cloruro de ácido:amina como puede observarse en la tabla 20. Nuevamente fue óptima la relación 1,2.

III.3. SÍNTESIS DE ALQUILAMINOVERATRILAMIDAS

III.3.1. Síntesis de alquilaminoveratrípropionamidas

III.3.1.1. Síntesis de (3-N,N-dimetilamino)-N-veratrípropionamida (137)

Nuevamente se aplicó el método en sistema cerrado con liberación "*in situ*" de DMA, usando benceno anhidro como solvente. El producto esperado se obtuvo con 67% de rendimiento.

RCOCl	RCOCl (mmoles)	131 (mmoles)	mmoles RCOCl / mmoles 131	RENDIMIENTO (%)
3-ClPrCOCl	2	2,0	1,0	43
	2	1,7	1,2	60
	2	1,0	2,0	51
4-ClBuCOCl	2	2,0	1,0	52
	2	1,7	1,2	80
	2	1,0	2,0	73
5-ClVaCOCl	2	2,0	1,0	60
	2	1,7	1,2	88
	2	1,0	2,0	70

Tabla 20. Acilación de clorhidrato de veratrilamina (131) con cloruro de 3-cloropropionilo, cloruro de 4-clorobutirilo y cloruro de 5-clorovalerilo.

III.3.1.2. Síntesis de (3-N,N-dietilamino)-N-veratril-
propionamida (138)

III.3.1.3. Síntesis de (3-N-isopropilamino)-N-veratril-
propionamida (139)

III.3.1.4. Síntesis de (3-N-piperidinilamino)-N-veratril-
propionamida (140)

Las alquilaminoveratrilpropionamidas restantes de la serie fueron preparadas siguiendo una técnica semejante a la descrita para la síntesis de las alquilaminovainillilpropionamidas, excepto que en esta oportunidad se usó cloruro de metileno:etanol 1:1 como solvente.

También en este caso los mejores rendimientos se obtuvieron con una relación amina:cloroamida de 5:1.

Las condiciones experimentales y los resultados obtenidos se pueden observar en la tabla 21.

AMINA	mmoles AMINA / mmoles 134	TIEMPO (hs.)	RENDIMIENTO (%)
DEA	2	6	28
	5	2	47
	5	5	62
	5	18	56
IPA	5	2	58
	5	4	67
	5	18	64
PIPE	5	5	30
	5	15	59
	5	24	60

Tabla 21. Reacción de 3-cloro-N-veratrilpropionamida (134) con DEA, IPA y PIPE.

III.3.2. Síntesis de alquilaminoveratriltrilbutiramidas

III.3.2.1. Síntesis de (4-N,N-dimetilamino)-N-veratriltrilbutiramida (141)

Aplicando la técnica de liberación "*in situ*" de DMA en sistema cerrado se obtuvo del producto esperado con 63% de rendimiento.

III.3.2.2. Síntesis de (4-N,N-dietilamino)-N-veratriltrilbutiramida (142)

III.3.2.3. Síntesis de (4-N-isopropilamino)-N-veratriltrilbutiramida (143)

III.3.2.4. Síntesis de (4-N-piperidinilamino)-N-veratriltrilbutiramida (144)

Estas alquilaminoveratriltrilbutiramidas también fueron preparadas de manera similar a las alquilaminovainillilpropionamidas. Se usó como solvente cloruro de metileno:etanol en relación 1:3 y la relación amina:cloroamida 5:1 siguió siendo óptima. En la tabla 22 se presentan los resultados obtenidos.

AMINA	mmoles AMINA / mmoles 135	TIEMPO (hs.)	RENDIMIENTO (%)
DEA	2	18	47
	5	3	52
	5	8	70
	10	8	53
IPA	5	2	56
	5	4	65
	5	8	65
PIPE	5	7	50
	5	16	58
	10	18	40

Tabla 22. Reacción de 4-cloro-N-veratrilbutiramida (135) con DEA, IPA Y PIPE.

III.3.3. Síntesis de alquilaminoveratriltrilvaleramidas

III.3.3.1. Síntesis de (5-N,N-dimetilamino)-N-veratriltrilvaleramida (145)

La reacción se efectuó tratando 5-cloro-N-veratriltrilvaleramida con DMA generada "*in situ*" a partir de su clorhidrato, en igual forma que la descrita para la síntesis del resto de las dimetilaminoamidas mencionadas. El producto se obtuvo con un rendimiento del 59%.

III.3.3.2. Síntesis de (5-N,N-dietilamino)-N-veratriltrilvaleramida (146)

III.3.3.3. Síntesis de (5-N-isopropilamino)-N-veratriltrilvaleramida (147)

III.3.3.4. Síntesis de (5-N-piperidinilamino)-N-veratriltrilvaleramida (148)

Fueron preparadas de la misma forma que los alquilamino-

derivados de las series anteriormente desarrolladas. Se utilizó como solvente una solución de cloruro de metileno:etanol en proporción 1:1 y la relación amina:cloroamida óptima fue de 5:1.

La tabla 23 expresa tanto las condiciones experimentales como los resultados obtenidos.

AMINA	mmoles AMINA / mmoles 136	TIEMPO (hs.)	RENDIMIENTO (%)
DEA	3	4	33
	3	18	41
	5	5	70
	5	18	59
IPA	5	4	63
	5	18	60
	10	4	52
PIPE	5	6	43
	5	18	59
	10	18	50

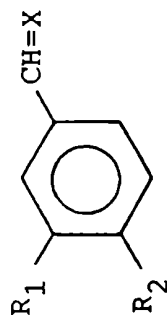
Tabla 23. Reacción de 5-cloro-N-veratrilvaleramida (136) con DEA, IPA y PIPE.

DESCRIPCION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS
OBTENIDOS POR ESPECTROSCOPIA DE RMN

ESPECTROS DE RMN ^1H

Análisis de los datos obtenidos para
vainillina, piperonal, veratraldehído
y sus respectivas oximas

Figura 3. Compuestos cuyos datos de desplazamiento químico de RMN ^1H y ^{13}C se encuentran detallados en las tablas 24, 25, 40 y 41.



N°	X	R ₁	R ₂	
58	O	OCH ₃	OH	vainillina
57	NOH	OCH ₃	OH	vainillaldoxima
94	O	OCH ₃	OBc	benciloxivainillina
95	NOH	OCH ₃	OBc	benciloxivainillaldoxima
115	O		OCH ₂ O	piperonal
114	NOH		OCH ₂ O	piperonaldoxima
133	O	OCH ₃	OCH ₃	veratraldehído
132	NOH	OCH ₃	OCH ₃	veratraldoxima

Tabla 24. Espectros de RMN ^1H de los aldehídos y oximas descritos en la figura 3. Solvente: CD_3OD .

PROTON	56		57	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2	7,39 (d)	2	7,25 (d)	2
5	6,96 (d)	8	6,78 (d)	8
6	7,45 (d)	-	6,99 (d,d)	8;2
7 ($-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\underline{\text{H}}$)	9,73 (s)	-	7,99 (s)	-
8 (OCH_3)	3,91 (s)	-	3,88 (s)	-
10 (OH)	-	-	-	-

Tabla 24. Continuación

PROTON	94		95	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2	7,30 (d)	2	7,25 (d)	2
5	6,99 (d)	8	6,88 (d)	8
6	7,40 (d,d)	8;2	6,99 (d,d)	8;2
7	9,84 (s)	-	8,00 (s)	-
9 (OCH ₃)	3,95 (s)	-	3,80 (s)	-
10 (OCH ₂ -)	5,25, (s)	-	5,04 (s)	-
11 } (C ₆ H ₅)	7,38 (m)	-	7,30 (m)	-
12 }				
13 }				

Tabla 24. Continuación

PROTON	115		114	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2	7,27 (d)	2	7,15 (d)	2
5	6,98 (d)	8	6,78 (d)	2
6	7,47 (d,d)	8;2	6,95 (d,d)	8;2
7	9,77 (s)	-	7,98 (s)	-
9 (OCH ₂ O)	6,08 (s)	-	5,97 (s)	-

Tabla 24. Continuación

PROTON	133		132	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2	7,33 (d)	2	7,23 (d)	2
5	7,10 (d)	8	6,85 (d)	8
6	7,52 (d,d)	8;2	7,04 (d,d)	8;2
7	9,80 (s)	-	8,10 (s)	-
9 (OCH ₃)	3,88 (s)	-	3,92 (s)	-
10 (OCH ₃)	3,92 (s)	-	-	-

Tabla 25. Datos de espectros de RMN ^1H de vainillaldoxina (57) en distintos solventes.

PROTON	CD_3OD		DMSO		$\text{DMSO} / \text{H}_2\text{O}$		C_6D_6 (t=0)		C_6D_6 (t=48 hs.)	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2	7,25 (d)	2	7,15 (d)	2	7,12 (d)	2	7,15 (d)*	2	7,12 (d)*	2
5	6,78 (d)	8	6,76 (d)	8	6,75 (d)	8	6,86 (d)	8	6,86 (d)	8
6	6,99 (d,d)	8;2	6,96 (d,d)	8;2	6,95 (d,d)	8;2	6,72 (d,d)	8;2	7,74 (d,d)	8;2
7 ($\text{CH}=\text{NOH}$)	7,99 (s)	-	7,98 (s)	-	7,96 (s)	-	7,98 (s)	-	7,32 (syn)	-
8 ($\text{CH}=\text{NOH}$)	-	-	10,81 (s)	-	-	-	-	-	8,01 (anti)	-
9 (OCH_3)	3,88 (s)	-	3,78 (s)	-	3,74 (s)	-	3,08 (s)	-	3,10 (s)	-
10 (OH)	-	-	9,28 (s)	-	-	-	5,54 (b.a.)	-	5,61 (b.a.)	-

* parcialmente superpuesto a la señal de solvente.

I. ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA PROTONICA

I.1. Análisis de los datos obtenidos para vainillina, piperonal, veratraldehído y sus respectivas oximas.

El uso de resonancia magnética protónica como herramienta para la elucidación de estructuras en oximas está muy difundido y desde 1958, en que Phillips¹²² publicó los espectros de algunas aldoximas alifáticas, hasta el presente se han desarrollado numerosos trabajos en este aspecto. Los estudios relacionados abarcan distintos enfoques y, analizando la bibliografía se encontraron trabajos sobre:

- . asignación de desplazamiento químico y determinación de constantes de acoplamiento¹²²⁻¹²⁷
- . efectos de anisotropía magnética del grupo hidroximino¹²⁸
- . determinación de la relación de isómeros *syn-anti*¹²⁹⁻¹³¹

- . análisis conformacional de la cadena lateral de los isómeros *syn-anti* en oximas alifáticas^{132,133}
- . efectos de solvente en asignación *syn-anti*^{127,134}

Las oximas aromáticas no han sido estudiadas tan intensamente y, en comparación, la literatura ofrece escasos ejemplos de estudios de resonancia magnética protónica de benzal-doximas^{131,135-138}.

Es por eso que pareció interesante analizar los espectros de las cuatro oximas preparadas como intermediarios en las síntesis de las distintas alquilamino vainillil, piperonil y veratrilamidas obtenidas en este trabajo.

En la tabla 24 se presentan los datos de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento de los espectros de RMN ¹H de vainillina (58), benciloxivainillina (94), piperonal (115), veratraldehído (133), y sus correspondientes oximas: vainillal-doxima (57), benciloxivainillalldoxima (95), piperonaldoxima (114) y veratralldoxima (132).

Los espectros correspondientes a los aldehídos (58), (115)

y (133) ya están publicados¹³⁹ pero se decidió registrarlos en metanol deuterado con el objeto de eliminar posibles efectos de solvente en la determinación de los desplazamientos químicos de los protones que se deseaban comparar. No se observaron grandes diferencias ($\Delta\delta$) entre los desplazamientos químicos medidos en los espectros obtenidos en metanol deuterado y los ya publicados que habían sido registrados en cloroformo deuterado. La tabla 26 lo muestra para el caso del piperonal donde el ($\Delta\delta$) máximo fue de 0,16 para H₆.

PROTON	$\Delta\delta$ $\delta_{\text{CD}_3\text{OD}} - \delta_{\text{CDCl}_3}$
2	0,03
5	0,05
6	0,16
7	0,05
9	0,07

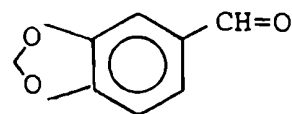
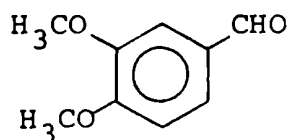


Tabla 26. Diferencia de desplazamiento químico de los protones del piperonal (115) en metanol y cloroformo.

En el caso del veratraldehído (133) se observó que mientras el ($\Delta\delta$) para el H_7 era cero, tanto en las señales correspondientes a los protones aromáticos como en las de los grupos metoxilo que sustituyen el anillo se encontró mayor resolución en metanol que en cloroformo. Por ejemplo, el espectro en cloroformo (tabla 24) presentaba dos señales múltiples para los tres protones aromáticos a $\delta = 6,90$ y $7,05$ no siendo posible llevar a cabo asignación alguna. En cambio en metanol se diferenciaron las absorciones del H_2 : un doblete a $7,33$ con $J=2\text{Hz}$; del H_5 : un doblete a $\delta = 7,10$ con $J=8\text{Hz}$ y del H_6 : un doblete a $\delta = 7,52$ con $J=8$ y 2Hz respectivamente.

Con respecto a las señales de los grupos metoxilo en cloroformo presentaron un único pico a $\delta = 3,93$ y en metanol dos picos a $\delta = 3,88$ y $\delta = 3,92$ sin poder asignarse con seguridad cual corresponde al sustituyente en C_3 o C_4 .



El espectro de la benciloxivainillina (94) no mostró grandes diferencias con respecto al de vainillina salvo la aparición lógica de las señales provenientes de los grupos metileno y fenilo del bencilo.

Las asignaciones de las señales se efectuaron por comparación con el espectro ya registrado de vainillina y consultando tablas apropiadas descriptas en literatura^{139,140}.

Comparando los espectros de RMN ^1H de cada oxima con el del aldehído del cual deriva resultó interesante analizar los cambios de desplazamiento químico ($\Delta\delta$) de los diferentes protones provocados por reemplazo del grupo carbonilo por el hidroximino.

Para ello es conveniente dividir los protones en cuatro grupos:

- a) protones aromáticos
- b) protones de $\text{C}=\text{X}$ donde X puede ser O o NOH
- c) protón del hidroxilo del grupo hidroximino
- d) protones de los sustituyentes R_1 y R_2

a) Protones aromáticos

Al analizar las diferencias en los desplazamientos químicos de los protones aromáticos al pasar de los aldehídos a las oximas se observa en general un desplazamiento de las señales de los tres protones hacia campos más altos indicando un efecto protector del grupo hidroximino con respecto al del carbonilo.

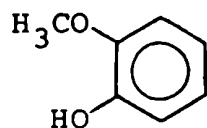
El caso más notable es el del H_6 que en todas las oximas estudiadas presenta un corrimiento promedio de 0,47 ppm, apareciendo su señal a campos más altos que el H_2 . Esta relación está invertida con respecto a lo que sucede en los aldehídos.

Analizando las señales de los protones aromáticos de 4-hidroxí-3-metoxi derivados se observa que la posición de las señales varía notablemente con el grupo existente en el carbono 1. Así, considerando los datos expresados en la tabla 27 los protones 2,5 y 6 del 4-alilfenol (152) presentan poca diferencia en su desplazamiento químico con respecto a las señales del guayacol (151). Además todos los compuestos que con-

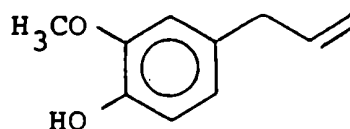
COMPUESTO	δ			$\Delta\delta$ $\delta H_6 - \delta H_2$
	H_2	H_5	H_6	
151	6,68-6,88			
152	6,53	6,71	6,53	0,00
58	7,39	6,96	7,45	0,06
153	7,59	7,00	7,67	0,08
154	7,52	6,90	7,60	0,08
57	7,25	6,90	7,60	- 0,26
155	7,46	6,87	7,21	- 0,25
156	7,20	6,75	6,90	- 0,30

Tabla 27. Diferencia en el desplazamiento químico de los protones aromáticos de distintos derivados del guayacol. Referencia 139: 3149, 10918, 8661, 19218, 14615 para 151, 152, 153, 154, 155 y 156 respectivamente.

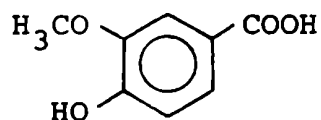
tienen el grupo carbonilo como el ácido vainillico (153) y su ester metílico (154) presentan el mismo comportamiento que la vainillina (58) estando ubicada la señal correspondiente al H_2 a campos más altos que la del H_6 . En cambio en los compuestos con el C=N como en la vainillinazina (155) y la bis-cloroetil-vainillinhidrazona (156) la posición de estas señales apareció invertida como en el caso de las oximas.



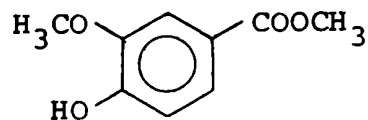
151



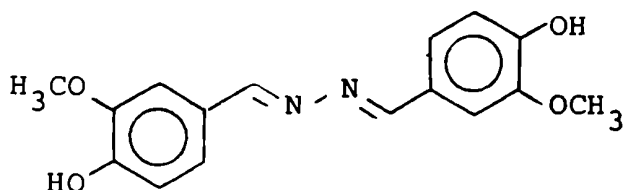
152



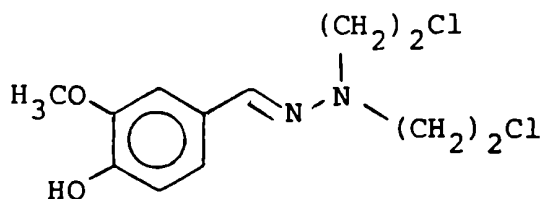
153



154



155



156

Debido a que en todas las oximas estudiadas se repitió este comportamiento es posible considerar que el efecto es independiente de los sustituyentes en C_3 y C_4 , y se podría suponer que se debe a una diferencia en la anisotropía magnética entre el grupo hidroximino y el carbonilo en la zona del anillo aromático que podría atribuirse a los distintos

parámetros de longitud y ángulos de enlace existentes en ambos grupos como puede verse en la tabla 28.

PARAMETRO	C=O	C=N
longitud	1,29 Å	1,36 Å
momento dipolar	benzaldehído: 2,7 ¹⁴¹	benzaldoxima: <i>anti</i> : 0,87 ¹⁴² <i>syn</i> : 0,91 piperonaldoxima: <i>anti</i> : 1,5 ¹⁴³ <i>syn</i> : 1,7
ángulo	C-C-O: 123° ¹⁴⁴	benzaldoxima ¹⁴² <i>anti</i> : C ₆ H ₅ C=N: 130° C=N-O: 118° N-O: 19° fuera del plano <i>syn</i> : C ₆ H ₅ C=N: 123° C=N-O: 112°

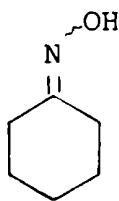
Tabla 28. Angulos, longitud de enlace y momento dipolar de C=O y C=N.

Estas variaciones traerían aparejada la existencia de geometrías diferentes en ambos grupos, que serían responsa-

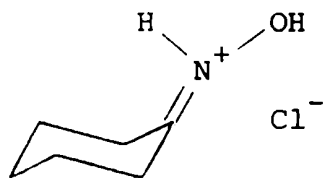
de la diferencia observada en los desplazamientos químicos mencionados.

La geometría de la anisotropía magnética asociada al grupo hidroximino no se conoce con certeza a pesar de que hay varios trabajos sobre ese tema. Saito y col.^{145,146} consideran que el principal efecto desprotector sobre los hidrógenos α es consecuencia de la proximidad del par de electrones no compartido del nitrógeno.

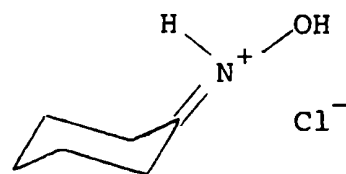
En sus trabajos determinaron el espectro de RMN ^1H de ciclohexanonoxima (157) y sus correspondientes mono (158) y diclorhidrato (159). Encontraron que la señal del metileno α aparecía como un doblete a $\delta=2,44$ y $2,20$ ppm atribuido al efecto anisotrópico del grupo hidroximino en el caso de (157) y que estos picos coalescían en un singulete a $\delta=2,76$ para (158) y $\delta=2,86$ para (159), ambos a campos más bajos que las de (157). Los autores concluyeron que las diferencias en desplazamiento químico entre los dos grupos metilenos en α en (157) se debían al efecto anisotrópico magnético del par de electrones no compartido en el átomo de nitrógeno sobre los protones



157



158



159

de los metilenos de las formas *anti* y *syn* .

En (158) y (159) quedaba eliminada la presencia de este par de electrones debido a la formación del clorhidrato observándose una única señal en cada caso debido a la eliminación del efecto anisotrópico.

Huitric y col.^{128,147} presentaron pruebas experimentales, a través de la caracterización de las formas *anti* y *syn* de la bencilmetilcetoxima por medio de un reordenamiento de Beckman, de la existencia de una mayor desprotección debido a la cercanía del hidroxilo del grupo hidroximino que por la proximidad del par de electrones no compartido del nitrógeno.

Como podemos apreciar, no está resuelto hasta el momento a que porción del grupo hidroximino se le puede atribuir

el efecto anisotrópico, lo que implica que todavía queda un largo camino por recorrer en el estudio de la anisotropía de este grupo funcional y los efectos que puede producir sobre otros grupos relacionados a él.

b) Protones unidos a C=X donde X puede ser O o NOH

La diferencia de campo magnético al cual resuena el protón unido a C=NOH en el caso de las cuatro oximas estudiadas y su comparación con el referido protón para los aldehídos de partida está presentada en la tabla 29.

R_1	R_2	$\Delta\delta$
		$\delta_{C=O} - \delta_{C=NOH}$
OCH ₃	OH	1,74
OCH ₃	OBc	1,84
	OCH ₂ O	1,79
OCH ₃	OCH ₃	1,70

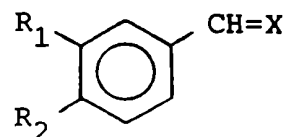


Tabla 29. Diferencia de desplazamiento químico de $\underline{H}C=X$ en aldehídos y oximas.

Se observa una diferencia bastante importante entre los desplazamientos químicos de las señales del H_7 en los compuestos considerados. El H_7 de los aldehídos resuena a campos notablemente más bajos o sea que es mayor la desprotección ejercida por el grupo carbonilo sobre el H_7 que la efectuada por el grupo hidroximino.

Teniendo en cuenta las teorías actuales sobre protección magnética¹⁴⁸, Klinck y Stothers¹⁴⁹ consideran que la protección de un núcleo específico está determinada por dos factores principales:

- a) la densidad electrónica alrededor del núcleo en cuestión
- b) la presencia de grupos magnéticamente anisotrópicos en la molécula.

Pople demostró que la mayor contribución a la desprotección observada para el protón del formilo de los aldehídos proviene de la anisotropía del grupo carbonilo. Se sabe que este grupo posee una gran anisotropía diamagnética que es consecuencia de la circulación de electrones que se genera cuando el campo

aplicado es normal al plano que contiene al átomo de carbono trigonal¹⁵⁰. Los protones que se encuentran en el mismo plano, en este caso el H₇ están sujetos a un fuerte efecto de desprotección.

Por lo visto en lo analizado para el caso de los H₂ e H₆ del anillo aromático la anisotropía del C=NOH no está todavía perfectamente establecida y, a pesar del trabajo de Hjeds y col.¹³⁷ donde consideran que el efecto anisotrópico del doble enlace C=N del grupo hidroximino en las oximas es igual al provocado por el doble enlace carbono-oxígeno del carbonilo en los aldehídos, sólo se puede afirmar que la desprotección es menor en el caso de las oximas atribuyéndolo a las mismas causas expresadas en el caso de los protones aromáticos.

Debido a que el presente análisis involucra aldehídos y oximas aromáticas es necesario considerar la contribución a la protección debido al núcleo aromático cuyos efectos de corriente en el anillo han sido estudiados por varios grupos de investigadores^{151,152}.

Se sabe que la anisotropía del anillo aromático es tal que el campo inducido por la circulación de electrones π alrededor del anillo sirve para acentuar el campo aplicado en el plano del anillo y así desproteger los núcleos contenidos en este plano. Este efecto es máximo en el plano de, y cercano al anillo y disminuye a medida que cambia la orientación de un núcleo específico. En nuestro caso particular es evidente que H_7 en ningún momento va a estar ubicado fuera de este plano y por ello experimenta un fuerte efecto desprotector que será aproximadamente igual para el aldehído que para la oxima.

Suponiendo que el efecto anisotrópico del anillo aromático no contribuye a la diferencia de desplazamiento químico observado en el H_7 de los aldehídos y oximas estudiadas y no pudiendo determinar la influencia por efecto anisotrópico del grupo hidroximino, analicemos el efecto de la distinta densidad electrónica alrededor del núcleo de H_7 en cada uno de los casos que se comparan.

Es sabido¹⁴⁰ que para los protones la distribución elec-

trónica alrededor del núcleo es esencialmente isotrópica y el efecto local es diamagnético y directamente dependiente de la densidad electrónica. Por lo tanto, cuanto mayor sea la densidad electrónica, mayor será la protección, debido a la circulación de los electrones que rodean a un protón específico. En las moléculas que se están analizando, el carácter electrofílico del $C=X$ tenderá a polarizar los enlaces $C-H$ y $C-C$ unidos a él. La polarización del enlace $C-H$ reducirá la densidad electrónica alrededor de H_7 de manera que contribuirá a disminuir la protección existente sobre el mismo.

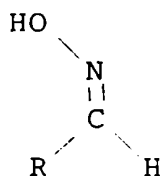
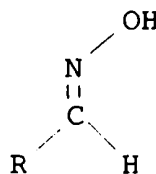
Correlacionando la polarización del enlace $C-H$ con la electronegatividad de X^{153} es razonable suponer que la polarización del enlace $C-H$ será mayor en el caso del aldehído que en el de la oxima debido a que el oxígeno es más electro-negativo que el nitrógeno.

En consecuencia H_7 resonará a campos más bajos en los aldehídos que en las oximas como se observó en los espectros registrados.

Como conclusión es posible afirmar que la diferencia en desplazamiento químico de H_7 entre aldehídos y oximas se debería a la distinta densidad electrónica alrededor del núcleo de H_7 en ambos compuestos, como consecuencia de la diferente electronegatividad de los sustituyentes X en $C=X$ y de la diferencia de comportamiento anisotrópico de los grupos $C=O$ y $C=N$.

La posición en el espectro de RMN 1H de la señal del protón unido al carbono del grupo hidroximino en las oximas se ha utilizado ampliamente para determinar la presencia de los dos diasterómeros debido a la diferencia del efecto de desprotección del grupo $CH=NOH$ según la disposición geométrica en ambos lados del grupo funcional.

Debido a que la denominación *syn* y *anti* no resulta ser siempre coherente entre los estudios publicados sobre el tema, en este trabajo se adoptará la convención representada en las fórmulas (160) y (161) donde en la forma *syn* los grupos OH y R se encuentran del mismo lado del plano perpendicular al doble enlace carbono-nitrógeno y en la forma *anti* en lados opuestos.

160 *syn*161 *anti*

El primer trabajo sobre aldoximas aromáticas pertenece a Lustig¹³¹ quien registró el espectro de las dos p-clorobenzaldoximas cuyas estructuras ya eran conocidas a través de estudios con rayos X. Analizando los espectros encontró que el hidrógeno unido a C=NOH en la oxima *syn* aparecía a campos más altos con una diferencia de aproximadamente 0,7 ppm con respecto al de la oxima *anti*. Trabajos posteriores ratificaron este resultado.

Comparando los datos obtenidos para el desplazamiento químico de H₇ de las cuatro oximas estudiadas en el presente trabajo, que osciló entre 7,98 y 8,10 ppm (tabla 24), con los datos de literatura^{122,124,127,131,139,140,154} se pudo asignar en todos los casos la señal registrada a la forma *anti*.

Para corroborar esta asignación se registró el espectro

de vainillaldoxima (57) en distintos solventes cuyos datos se muestran en la tabla 25 observándose que casi no había variación en el δ del H_7 (0,01) al pasar de un solvente no polar como el benceno a uno polar y prótico como el metanol.

Los estudios de Karabatsos y col.^{131,133} indican que los solventes aromáticos son de gran utilidad para inducir desplazamientos selectivos de señales en los isómeros *syn-anti* de las oximas.

A su vez, Jonezawa y col.^{134,155} profundizaron este estudio y encontraron un efecto de solvente inducido por el agregado de sustancias próticas a una solución bencénica de oximas. Esto causa un desplazamiento de las señales hacia campos más altos siendo más pronunciado sobre los protones más cercanos al sitio de interacción soluto-solvente. Las oximas tienen dos posibles sitios aceptores de protones de solventes próticos: el par de electrones no compartido del nitrógeno y el del oxígeno del hidroxilo.

Saito y Nukada¹⁴⁶, habiendo investigado la estructura del clorhidrato de la ciclohexanonoxima mostraron que la pro-

tonación ocurre exclusivamente en el par de electrones no compartido del nitrógeno y no en el del oxígeno. Además está comprobado que los reactivos paramagnéticos inductores de desplazamiento como el Eu(DPM)_3 (tris(dipivaloilmetanato) de Europio) se coordinan preferencialmente con el nitrógeno y no con el oxígeno¹⁵⁶.

Considerando entonces, que el nitrógeno es el que interactúa con el metanol actuando su par de electrones como sitio aceptor de hidrógenos, será factible postular que si la diferencia en el desplazamiento químico de H_7 cuando el espectro es registrado en metanol y comparado con el realizado en benceno es pequeña se estará en presencia del isómero *anti* de la oxima ya que en este caso el H_7 estará lejos del par de electrones no compartido del nitrógeno y su δ no se verá afectado por la interacción N-H entre oxima y solvente prótico.

Karabatsos y Taller¹³³ estudiaron la isomerización de fenilacetaldoxima en benceno y observaron que se alcanzaba el equilibrio entre los dos isómeros al cabo de unos días

de estar la oxima disuelta en el solvente mencionado.

Con el objeto de observar si ocurría también este fenómeno con la vainillaldoxima (57) se registró el espectro de RMN ^1H a tiempo cero y luego de 48 hs. de efectuada la disolución. Por la observación de este segundo espectro se determinó la presencia de una señal nueva a $\delta=7,32$ correspondiente al H_7 del isómero *syn*, de igual intensidad que la de 8,10 que ya habíamos asignado al H_7 del isómero *anti*. Evidentemente la isomerización tuvo lugar también en este caso y podría ser atribuible a la presencia de trazas de ácidos en el solvente¹⁵⁷.

c) Protón del hidroxilo del grupo hidroximino

Hemos visto en la parte b) la utilidad del dato del desplazamiento químico del protón unido al $\text{C}=\text{NOH}$ de las oximas en el desarrollo de criterios para el análisis configuracional de estos compuestos.

Algunos investigadores se dedicaron a estudiar la apli-

cación del desplazamiento químico del protón del hidroxilo del grupo hidroximino. Este dato también constituye una base válida para la asignación de la configuración *syn* o *anti* de oximas e incluso provee una fuente de información útil con respecto a la naturaleza de los grupos sustituyentes unidos al carbono trigonal de la oxima.

En los solventes usados más frecuentemente en la determinación de espectros de resonancia magnética protónica el desplazamiento químico del protón del hidroxilo de una sustancia generalmente muestra una considerable dependencia de la concentración y, por lo tanto, no es fácil correlacionar este dato con la estructura molecular. Contribuye a este problema el hecho de que la señal se presente bastante ancha. Estos fenómenos son causados por la asociación a través de puentes de hidrógeno y por la factibilidad de intercambio de protones entre especies agregadas catalizado por las trazas de ácido que casi siempre se encuentran presentes en estos solventes. Las oximas no parecen constituir excepción a este comportamiento y generalmente esto impide la detección sepa-

rada de las señales de los protones de los hidroxilos pertenecientes a los isómeros *syn* y *anti* en mezclas de los dos.

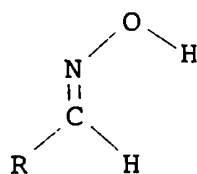
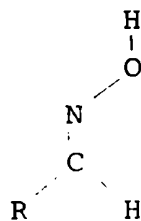
Kleinspehn y col.¹²⁷ encontraron que en solución de dimetilsulfóxido la mayoría de las oximas simples y muchas de las que contienen grupos funcionales adicionales muestran la señal de resonancia del protón del hidroxilo con un valor de desplazamiento químico que es esencialmente independiente de la concentración y en consecuencia característico de la oxima particular. Este fenómeno se atribuye a la pronunciada tendencia del solvente a actuar como importante aceptor de puentes de hidrógeno lo que permite que la oxima se solvate fuertemente en su forma monomérica evitando así la agregación.

Teniendo en cuenta estos antecedentes y considerando que no era factible efectuar una asignación apropiada de la señal correspondiente al hidroxilo en metanol ni benceno, decidimos registrar el espectro de vainillaldoxima (57) también en dimetilsulfóxido. El dato de desplazamiento químico de la señal está presentado en la tabla 25 y corresponde a 10,81 ppm.

Nuevamente quedó demostrada la presencia de un solo isó-

mero y por comparación con datos ya publicados^{122,127,131} se puede asignar esta señal al isómero *anti*. De acuerdo a los resultados presentados por Kleinspehn para benzaldoxima¹²⁷ cuando el hidroxilo y el grupo fenilo se encuentran en lados opuestos del plano normal al determinado por el doble enlace C=N la señal del protón del hidroxilo aparece a campos más altos indicando la menor aproximación del efecto paramagnético periférico de la "corriente del anillo" aromático.

Se han efectuado algunos estudios en cuanto a la conformación del hidrógeno del hidroxilo de las oximas disueltas en benceno, siendo aceptada como preferencial la *s-trans* sobre la *s-cis*.

*s-cis**s-trans*

Esta aseveración está avalada tanto por resultados experimentales ya que si fuera *s-cis* el hidrógeno del grupo C=NOH estaría desplazado hacia campos más altos en benceno, hecho que no se observó, como teóricos que involucran la posible repulsión de los pares de electrones no compartidos del nitrógeno y el oxígeno en orbitales p^{133,158}.

d) Protones de los sustituyentes R₁ y R₂

d₁) Protones del metoxilo

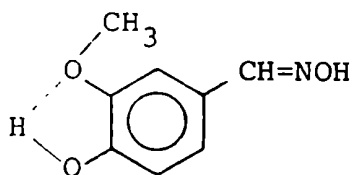
En los espectros de vainillaldoxima (57) , en metanol y dimetilsulfóxido y de benciloxivainillaldoxima (95) y veratraldoxima (132) , estos dos últimos en metanol, se observó que la señal de los protones correspondientes al metoxilo de estos compuestos apareció entre 3,78 y 3,92 ppm como era de esperar de acuerdo a la literatura¹⁵⁹. No se encontraron grandes variaciones en el desplazamiento químico entre una oxima y otra siendo el $\Delta\delta=0,14$ como máximo.

Cuando se efectuó el espectro de vainillalldoxima (57) usando benceno como solvente se observó un pronunciado corrimiento de 0,8 ppm del desplazamiento químico de los protones del metoxilo hacia campos más altos. Esto podría ser interpretado como consecuencia de la pronunciada anisotropía del anillo aromático. En este caso es probable que exista una interacción entre el solvente y la molécula de la oxima y que los protones del metoxilo ocupen la zona de protección del anillo aromático del solvente.

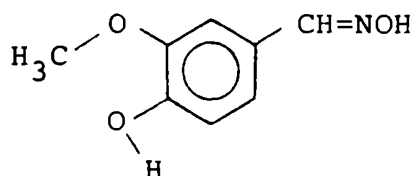
Recientemente, se han llevado a cabo varios estudios sobre la conformación de metilfeniléteres. Utilizando el efecto nuclear de Overhauser y técnicas de relajación, Kruse y col.^{161,162} determinaron que estos éteres adoptan una orientación coplanar entre el metoxilo y el anillo aromático estando aumentada la población relativa del conformero con orientación *s-cis* de mayor densidad electrónica.

En el caso de (57), debido a la presencia del grupo hidroxilo fenólico en la posición *orto* podríamos suponer que la conformación preferida sería la descrita en la fórmula (162) o

sea *s-cis* con respecto al H_2 .



162



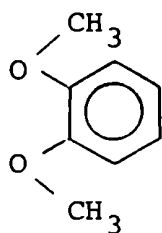
163

Además del impedimento estérico que causaría la conformación *s-trans* (163) esta disposición espacial impediría la formación del puente de hidrógeno intramolecular con el hidroxilo fenólico adyacente¹⁶².

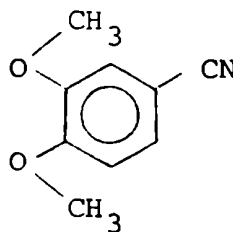
También se ha estudiado la conformación de los dos metoxilos que se encuentran adyacentes uno con respecto al otro. En ausencia de impedimentos estéricos los sustituyentes con pares de electrones no compartidos unidos a anillos aromáticos prefieren las conformaciones planares sobre las gauche o perpendiculares¹⁶³. Esto se explicaría teniendo en cuenta el máximo de conjugación que se obtiene de esta forma entre el or-

bital tipo p del par de electrones no compartido y el sistema aromático¹⁶⁴.

En el caso de los 1,2 dimetoxibencenos en solución Schaefer y Laatikainen¹⁶⁵ propusieron que los dos metoxilos son coplanares al anillo y los dos metilos se encuentran orientados hacia lados opuestos como puede observarse en la fórmula (164). Esto se demostró también para los derivados del veratraldehído y se ha observado que en algunos casos y con determinados solventes como el veratraldehído mismo o el 3,4-dimetoxibenzonitrilo (165) se detectan las dos señales correspondientes a los metoxilos separadamente. Las correspondientes al veratraldehído figuran en la tabla 24 en tanto que las del 3,4-dimetoxibenzonitrilo son 3,83 para el metoxilo en *meta* y 3,87 para el *para*.



164



165

d₂) Protón del hidroxilo fenólico

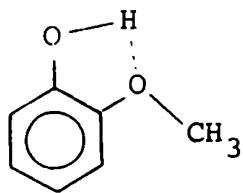
La señal correspondiente al protón del hidroxilo fenólico de vainillaldoxima (57) apareció en zonas diferentes del espectro dependiendo del solvente. En general el desplazamiento químico de este protón se encuentra a campos bajos debido en parte al efecto atractor de electrones del grupo fenilo y al puente de hidrógeno formado con el metoxilo de carbono 3.

En metanol la señal no aparece debido al intercambio intermolecular entre el hidroxilo fenólico y el deuterio del solvente.

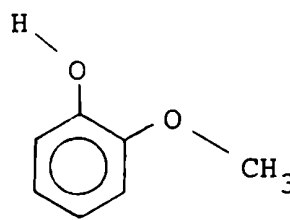
En benceno se observa un pronunciado corrimiento de la señal de 3,84 ppm hacia campos más altos con respecto a la observada en dimetilsulfóxido. Esto puede atribuirse al efecto del sistema π del solvente^{166,167} a través del cual se forman complejos moleculares débiles con el soluto aromático sustituido. En estos complejos la molécula del solvente actúa como donador sobre la región de electrones deficiente de la molécula del soluto debido a la elevada densidad de electrones π del

anillo aromático. La estabilidad del complejo está afectada por la naturaleza de los sustituyentes en el soluto, siendo mayor con sustituyentes atractores de electrones.

Schaefer y Wildman¹⁶², estudiando las constantes de acoplamiento espin-espin a larga distancia entre los protones del metoxilo y el protón fenólico en el 2-metoxifenol en solución de benceno a 305°K, detectaron solamente el conformero *cis* (166) con puente de hidrógeno intramolecular. Considerando un ΔG° de 2 Kcal/mol el conformero *trans* (167) sólo se encontraría en una proporción del 3,5%.



166



167

Este resultado es consistente con las conclusiones obtenidas a partir de estudios en el infrarrojo¹⁶⁸ donde algunos

autores consideran que el puente de hidrógeno intramolecular en los *orto* metoxifenoles es de una fuerza intermedia¹⁶⁹.

Usando dimetilsulfóxido como solvente esta señal se desplaza notablemente hacia campos más bajos detectándose a 9,28 ppm (tabla 25). Esto puede deberse a la capacidad del dimetilsulfóxido como aceptor de puentes de hidrógeno que le permite solvatar fuertemente al hidroxilo del fenol a través de una unión hidrógeno específica donde la señal no depende de la concentración¹⁷⁰.

d₃) Protones del grupo bencilo

En la tabla 24 para el compuesto (95) se observan las señales correspondientes al metileno del bencilo que resuenan a 5,04 ppm y un multiplete a 7,30 ppm asignado al anillo aromático de este grupo. Los datos de desplazamiento químico se pueden correlacionar perfectamente con la bibliografía consultada^{139,140}.

d₄) Protones del grupo metilendioxi

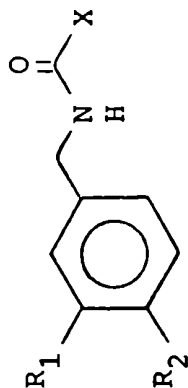
La señal de resonancia del metileno del grupo metilendioxi en piperonal (115) y sus derivados apareció a $\delta=6,08$ en el aldehído y $\delta=5,97$ en la oxima concordando con los datos encontrados en literatura^{139,140,154}.

También se ha estudiado la conformación del anillo eteréico cíclico¹⁷¹ y se ha determinado su coplanaridad con el anillo aromático. Podemos asimilar este resultado a los ejemplos estudiados en este trabajo y el hecho de que la señal del metileno se presente como un singulete estaría avalando la característica de coplanaridad.

Se conocen casos en que por ausencia de coplanaridad los dos hidrógenos no son equivalentes, resonando a campos apenas diferentes y , como consecuencia de esto, las señales muestran acoplamientos espin-espin¹⁷² .

Análisis de los datos espectroscópicos obtenidos
para las amidas preparadas en este trabajo

Figura 4. Compuestos cuyos datos de desplazamiento químico de RMN ^1H y ^{13}C se encuentran detallados en las tablas 30, 31, 32, 33, 46 y 47.



N°	R ₁	R ₂	X	
92	OCH ₃	OH	H	vainillilformamida
93	OCH ₃	OBc	H	benciloxivainillilformamida
112	OCH ₃	OH	CH ₂ CH ₃	vainillilpropionamida
150	OCH ₃	OCOCH ₃	CH ₃	acetoxivainillilacetamida
82	OCH ₃	OH	(CH ₂) ₂ Cl	3-cloro-N-vainillilpropionamida
83	OCH ₃	OH	(CH ₂) ₃ Cl	4-cloro-N-vainillilbutiramida

N°	R ₁	R ₂	X	
84	OCH ₃	OH	(CH ₂) ₄ Cl	5-cloro-N-vainillilvaleramida
149	OCH ₃	OBc	(CH ₂) ₂ Cl	3-cloro-N-benciloxivainillilpropionamida
85	OCH ₃	OBc	(CH ₂) ₄ Cl	5-cloro-N-benciloxivainillilvaleramida
116	OCH ₂ O		(CH ₂) ₂ Cl	3-cloro-N-piperonilpropionamida
117	OCH ₂ O		(CH ₂) ₃ Cl	4-cloro-N-piperonilbutiramida
118	OCH ₂ O		(CH ₂) ₄ Cl	5-cloro-N-piperonilvaleramida
134	OCH ₃	OCH ₃	(CH ₂) ₂ Cl	3-cloro-N-veratrilpropionamida
135	OCH ₃	OCH ₃	(CH ₂) ₃ Cl	4-cloro-N-veratrilbutiramida
136	OCH ₃	OCH ₃	(CH ₂) ₄ Cl	5-cloro-N-veratrilvaleramida
87	OCH ₃	OTs	Ts	4-p-toluensulfoniloxi-vainillil-p-toluensulfonamida

Tabla 30. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (92) y (93) descriptos en la Figura 4. Solvente CDCl_3 .

PROTON	92		93	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,60-7,00 (m)	-	6,66-6,92 (m)	-
7	4,31 (d)	6	4,40 (d)	5
	4,37 (d)	6		
8	6,38 (b.a.)	-	5,86 (b.a.)	-
9 (OCH_3)	3,78 (s)	-	3,89 (s)	-
10 (OH)	5,40 (b.a.)	-	-	-
	-	-	5,15 (s)	-
11 (HC=O)	8,08 (d)	10	8,22 (b.a.)	-
	8,11 (d)	2	-	-
12,13 y 14	-	-	7,30-7,46 (m)	-

Tabla 31. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (112) y (150) descritos en la Figura 4. Solvente: CDCl_3 .

PROTON	112		150	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,66-6,90 (m)	-	6,78-7,04 (m)	-
7	4,34 (d)	5	4,40 (d)	5
8 (NH)	5,85 (b.a.)	-	5,86 (b.a.)	-
9 (OCH_3)	3,76 (s)	-	3,84 (s)	-
10 (OH)	5,90 (b.a.)	-	-	-
11 (CH_2)	2,24 (c)	7	-	-
12 (CH_3)	1,18 (t)	7	-	-
CH_3COO	-	-	2,04 (s)	-
CH_3NHCO	-	-	2,32 (s)	-

Tabla 32. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (82), (83) y (84) descritos en la figura 4. Solvente: CDCl_3

PROTON	82		83		84	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,82-6,88 (m)	-	6,79-6,83 (m)	-	6,78-6,90 (m)	-
7	4,42 (d)	6	4,34 (d)	6	4,34 (d)	5
8 (NH)	5,90 (.a.)	-	5,90 (b.a.)	-	5,75 (b.a.)	-
9 (OCH $_3$)	3,87 (s)	-	3,87 (s)	-	3,87 (s)	-
10 (OH)	5,93 (b.a.)	-	5,80 (b.a.)	-	5,75 (b.a.)	-
11 (COCH $_2$)	2,66 (t)	7	2,35 (t)	7	2,25 (t)	6
12 (CH $_2$ Cl)	3,71 (t)	7	3,61 (t)	7	3,55 (t)	6
13 (ClCH $_2$ CH $_2$ Cl)	-	-	2,13 (m)	7	} 1,81 (b.a.)	-
14 (COCH $_2$ ClCH $_2$ (CH $_2$) $_2$ Cl)	-	-	-	-		

Tabla 32. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (149) y (85) descritos en la figura 4. Solvente: CDCl_3 .

PROTON	149		85	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,68-6,90 (m)	-	6,66-6,90 (m)	-
7	4,40 (d)	7	4,36 (d)	6
8 (NH)	5,90 (b.a.)	-	5,78 (b.a.)	-
9 (OCH_3)	3,90 (s)	-	3,88 (s)	-
11 (COCH_2)	2,76 (t)	7	2,22 (t)	7
12 (CH_2Cl)	3,86 (t)	7	3,54 (t)	7
13 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)	-	-	} 1,58-1,82 (m)	-
14 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$)	-	-		
15 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$)	5,17 (s)	-	5,14 (s)	-
16,17 y 18 (C_6H_5)	7,30-7,50 (m)	-	7,30-7,45 (m)	-

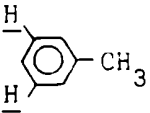
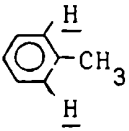
Tabla 32. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (116), (117) y (118) descriptos en la figura 4. Solvente: CDCl_3 .

PROTON	116		117		118	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,72-6,78 (m)	-	6,68-6,78 (m)	-	6,70-6,80 (m)	-
7	4,35 (d)	7	4,34 (d)	6	4,32 (d)	6
8 (NH)	5,90 (b.a.)	-	5,88 (b.a.)	-	5,80 (b.a.)	-
9 (OCH $_2$ O)	5,82 (s)		5,95 (s)	-	5,94 (s)	-
11 (COCH $_2$)	2,63 (t)	7	2,38 (t)	6	2,24 (t)	6
12 (CH $_2$ Cl)	3,82 (t)	7	2,18 (m)	6	3,54 (t)	6
13 (CH $_2$ CH $_2$ Cl)	-	-	3,00 (t)	6	} 1,82 (m)	-
14 (COCH $_2$ CH $_2$ (CH $_2$) $_2$ Cl)	-	-	-	-		

Tabla 32. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (134), (135) y (136) descriptos en la figura 4. Solvente: CDCl_3 .

PROTON	134		135		136	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,78-6,90 (m)	-	6,68-6,80 (m)	-	6,70-6,84 (m)	-
7	4,38 (d)	6	4,35 (d)	6	4,32 (d)	6
8 (NH)	5,96 (b.a.)	-	5,84 (b.a.)	-	6,04 (b.a.)	-
9 (OCH_3)	3,86 (s)	-	3,86 (s)	-	3,84 (s)	-
11 (COCH_2)	2,25 (t)	6	2,22 (t)	6	2,36 (t)	7
12 (CH_2Cl)	3,84 (t)	6	3,52 (t)	6	3,57 (t)	6
13 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)	-	-	1,80 (m)	6	} 1,82 (m)	-
14 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$)	-	-	-	-		

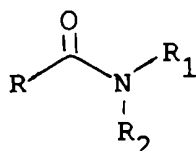
Tabla 33. Espectro de RMN ^1H del compuesto (87)
descrito en la figura 4. Solvente:
 CDCl_3 .

PROTON	87	
	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,50-7,01 (m)	-
8 (OCH_3)	3,46 (s)	-
9 (NH)	4,90 (b.a.)	-
10: 	7,70 (d)	8
11: 	7,70 (d)	8
12 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$)	2,45 (s)	-

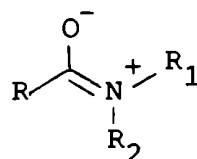
I.2. Análisis de los datos obtenidos para las amidas
preparadas en este trabajo.

Debido a su relación con las macromoléculas biológicamente importantes de los polipéptidos, las amidas han sido objeto de numerosos trabajos de investigación usando diversos métodos espectroscópicos y en particular resonancia magnética nuclear.

La mayor parte de los estudios mencionados están relacionados con el carácter de doble enlace parcial de la unión C-O-N de la amida¹⁷³⁻¹⁷⁸. Este carácter de doble enlace proviene de la contribución de la estructura de resonancia (169) al estado fundamental de la amida y trae aparejadas las siguientes consecuencias:



168



169

- . la no equivalencia, geométrica y magnética, de los sustituyentes del átomo de nitrógeno, aún cuando R_1 sea igual a R_2 .
- . acoplamientos de espín a larga distancia entre R y R_1 o R_2 .
- . un esqueleto rígido y aproximadamente planar para la amida, que constituye la clave de los aspectos estructurales de este grupo funcional y determina muchos aspectos estructurales subsidiarios.
- . una importante barrera rotacional alrededor del enlace amida.

La barrera energética que impide la libre rotación alrededor del enlace C-N en las amidas no es tan alta, como en el caso del doble enlace C=C de los alquenos, como para que se puedan separar isómeros *cis* y *trans* por métodos físicos. Pero en algunos compuestos, la interconversión de un isómero en otro puede ser lo suficientemente lenta como para permitir ob-

tener señales separadas correspondientes a cada uno de los isómeros. Esto requiere que la velocidad de interconversión sea menor que el valor de los desplazamientos químicos, en ciclos por segundo, entre las señales de los isómeros *cis* y *trans*¹⁷⁹.

Denominando τ_1 al tiempo de vida media en el sitio de R_1 en (168) y ν_1 a la frecuencia de resonancia del grupo en R_1 cuando R_2 es hidrógeno, y ν_2 a la frecuencia de resonancia del grupo en R_2 cuando R_1 es hidrógeno, si

$$\tau \gg \frac{\sqrt{2}}{2\pi} (\nu_1 - \nu_2)$$

la rotación es lo suficientemente lenta como para que en el espectro de RMN para los núcleos en los sitios R_1 o R_2 se observen resonancias separadas.

En el presente capítulo estudiaremos el caso de las amidas monosustituídas del tipo de (168) y (169) con R_1 igual a hidrógeno donde, de acuerdo a la bibliografía consultada, es posible asignar las resonancias de los isómeros *cis* y *trans*

y en algunos casos determinar la relación existente entre los mismos.

La abundancia relativa de cada isómero es variable no sólo de amida en amida sino también, para una dada amida es función del solvente y la temperatura. Además también hay una fuerte dependencia con la concentración de amida.

Desafortunadamente los datos de abundancias relativas informados se han determinado dentro de una amplia gama de condiciones experimentales y en algunos casos la asignación del isómero más abundante puede ser dudosa. Además, las fuerzas que determinan la abundancia son, a menudo sutiles y no muy bien comprendidas y pequeñas variaciones en las condiciones pueden cambiar fácilmente la energía libre de un isómero determinado en una fracción de Kcal/mol. Por ejemplo a temperatura ambiente un cambio de 0,4 Kcal/mol implica una variación de la relación de isómeros de 2.

Stewart y Siddall¹⁸⁰ sospechan que la existencia de pequeñas interacciones atractivas de no-uni6n es más importante de lo que generalmente se considera en la determinaci6n de

la relación entre isómeros. Hay que tener en cuenta, también las formas exactas de los grupos R_1 y R_2 y cualquier modelo molecular apropiado muestra como aumenta el impedimento estérico en el plano de la amida a medida que estos grupos son más grandes. Esto trae como consecuencia una variación en la relación de isómeros.

En este trabajo se tratará de aplicar los conocimientos de resonancia magnética nuclear protónica existentes hasta el momento en la interpretación de los espectros registrados.

Para ello se analizarán los espectros de:

- 1) FORMAMIDAS : vainillilformamida (92)
benciloxivainillilformamida (93)
- 2) ALQUILAMIDAS : vainillilpropionamida (112)
4-acetoxivainillilacetamida (150)
- 3) CLOROALQUILAMIDAS : Cloroalquilvainillilamidas
3-cloro-N-vainillilpropionamida (82)
4-cloro-N-vainillilbutiramida (83)
5-cloro-N-vainillilvaleramida (84)
3-cloro-N-benciloxivainillilpropionamida (149)

5-cloro-N-benciloxivainillilvaler-
amida (85)

Cloroalquilpiperonilamidas

3-cloro-N-piperonilpropionamida (116)

4-cloro-N-piperonilbutiramida (117)

5-cloro-N-piperonilvaleramida (118)

Cloroalquilveratrilamidas

3-cloro-N-veratrilpropionamida (134)

4-cloro-N-veratrilbutiramida (135)

5-cloro-N-veratrilvaleramida (136)

4) SULFONAMIDAS: 4-p-toluensulfoniloxivainillil-p-toluen-
sulfonamida (87)

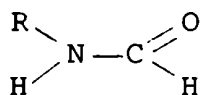
1) FORMAMIDAS

Vainillilformamida (92)

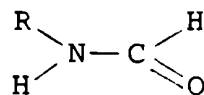
Los datos de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento de las señales de vainillilformamida (92) y benciloxivainillilformamida (93) están presentados en la tabla 30.

En el caso de (92) es interesante considerar las señales de los protones 7,9 y 11. Las demás no muestran grandes diferencias con respecto a lo ya analizado para el caso de los aldehídos y las oximas.

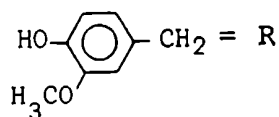
Tanto la señal de los protones del metileno (H_7) como el del grupo formilo (H_{11}) demuestran, a través de sus constantes de partición la existencia de ambos isómeros *cis* (170) y *trans* (171) en el espectro de RMN 1H de vainillilformamida.



170



171



La señal de H_7 aparece como dos dobletes partidos con $J=6$ Hz proveniente esta partición del acoplamiento de los protones del metileno con el protón del nitrógeno de la amida.

Debido al considerable ensanchamiento del pico de reso-

nancia del NH a causa de la relajación cuadrupolar del núcleo de nitrógeno-14, no fue posible observar las señales del NH separadas para las configuraciones *cis* y *trans* y sólo se encontró una señal de resonancia combinada.

Sunners y col.¹⁸¹ solucionaron este problema para el caso de la formamida por sustitución con N-15 y por desacoplamiento con el espín nuclear de N-14 y encontraron que el desplazamiento químico entre los dos protones del nitrógeno era de 12 Hz.

El acoplamiento con el protón del formilo H_{11} no se aprecia ya que es muy pequeño, del orden de 0,7 Hz. Considerando trabajos de varios grupos de investigadores¹⁸²⁻¹⁸⁴ podemos asignar la señal que resuena a campos más altos, o sea a $\delta=4,31$, al isómero *cis* (170) y los autores atribuyen este resultado aparentemente extraño a la anisotropía del grupo amida con propiedades de apantallamiento totalmente diferentes a las del grupo carbonílico por ejemplo en los ésteres.

Si bien no se puede establecer la proporción exacta de ambos isómeros, de la observación de las áreas relativas de

los picos en el espectro se podría estimar una relación cercana a 1:1.

El protón del grupo formilo H_{11} también aparece en dos señales a $\delta=8,08$ y $\delta=8,11$. Las constantes de acoplamiento corresponden a la partición de H_{11} con el hidrógeno unido al nitrógeno de la amida siendo de 10 Hz en el caso del isómero *trans* y 2 Hz en el *cis*.

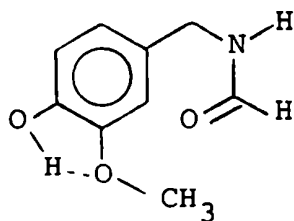
Gutowsky y col.¹⁸⁵ determinaron a través del ancho de la línea de resonancia de las señales del protón del grupo formilo en la N-metil-N-bencilformamida que la señal a campos más bajos y más ancha de 1,9 Hz correspondía al protón del formilo del estereoisómero en que el bencilo y el carbonilo están en lados opuestos y la señal a campos más altos de 1,6 Hz de ancho correspondía al hidrógeno del otro isómero.

Teniendo en cuenta esta observación y los datos de constantes de acoplamiento, la señal a $\delta=8,11$ corresponde al isómero *trans* y la de $\delta=8,08$ al *cis*.

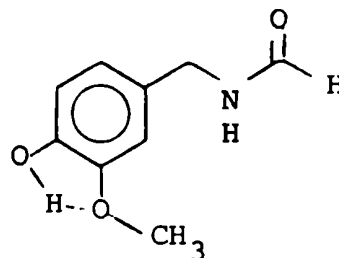
Resultó interesante la observación de la señal de los protones del metoxilo H_9 que no apareció como única sino como

dos siguletes a $\delta=3,80$ y $3,78$.

Esto podría explicarse considerando que la libre rotación alrededor del metileno H_7 daría lugar a diferentes conformaciones, de las cuales se presentan dos para cada isómero, y en algunas de ellas (172) y (174) los protones H_9 del metoxilo se encuentran bajo el efecto anisotrópico en el plano de desprotección del grupo amida^{186,187}. Además de esto podríamos considerar el efecto de la proximidad del oxígeno carbonílico en (172) .

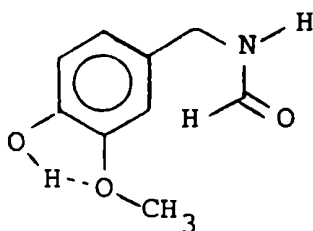


172

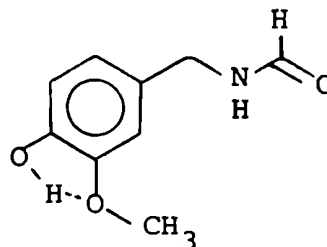


173

CIS



174



175

TRANS

Benciloxivainillilformamida (93)

El espectro de RMN ^1H de la benciloxivainillilformamida (93) mostró como señal correspondiente al metileno H_7 un doblete a $\delta=4,40$ con $J=5\text{Hz}$ proveniente de la partición entre el metileno y el hidrógeno unido al nitrógeno.

Esta demostraba aparentemente la existencia de un sólo isómero en el espectro. Esto podría deberse a tres causas:

1)

$$\tau_1 \ll \frac{\sqrt{2}}{2\pi} (\nu_1 - \nu_2)$$

de manera que solamente se "ven" desplazamientos químicos promedio.

2)

$$\tau_1 \gg \frac{\sqrt{2}}{2\pi} (\nu_1 - \nu_2)$$

de manera que la mayor parte de las moléculas de amida adoptan una de las dos orientaciones planares.

3) los desplazamientos químicos de las configuraciones

cis y *trans* son accidentalmente iguales.

Esta tercera posibilidad es casi imposible si consideramos la no equivalencia de los desplazamientos químicos en las formamidas monosustituídas y en las amidas simétricamente disustituídas.

La presencia de dos isómeros en algunas formamidas indica que la barrera energética que hay que vencer para efectuar la rotación interna es probablemente lo suficientemente elevada como para que se cumpla la condición 1). Para la N-metilformamida ha sido estimada en 28,0 a 28,5 Kcal/mol, y resulta demasiado alta como para que exista rápida interconversión *cis-trans* a 35°C. De esto se desprende que la condición 2) sería la más aplicable en el caso de las formamidas y en consecuencia existiría un solo isómero.

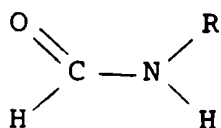
La existencia de una sola señal para los protones del metileno H₇ en la benciloxivainillilformamida estaría avalada por la señal única correspondiente al protón del formilo H₁₁ a $\delta=8,22$.

En el espectro de RMN ¹H del compuesto (93) aparece la

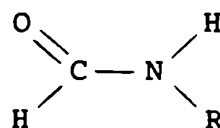
señal del metoxilo como un singulete a $\delta=3,89$. No sucede lo mismo que en el compuesto (92) y en principio se podría pensar que al estar el hidroxilo fenólico bencilado y no formar puente de hidrógeno con el metoxilo, este último gozaría de una rotación más libre. Con la ayuda de modelos moleculares se observó que el gran tamaño del grupo bencilo no permitiría mayor libertad al metoxilo por lo que podemos suponer que permanecerá en la misma conformación que en la vainillilformamida.

Entonces, el hecho de que se observe una sola señal podría deberse a que existiera uno solo de los isómeros de la amida sosteniendo la causa 2) enunciada anteriormente.

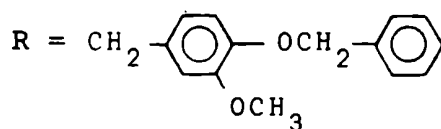
Suponiendo la existencia de un solo isómero se intentó determinar de cual de ellos se trataba: *cis* o *trans*. Para ello se efectuó el espectro en benceno- d_6 y se observó un pequeño desplazamiento de 0,22 ppm de la señal correspondiente al metileno H_7 hacia campos más altos. Esto implicaría, considerando los resultados de Moriarty¹⁸⁸ y Jonezawa¹⁵⁵ que el espectro corresponde al isómero *cis* (176), ya que si estuvié-



176



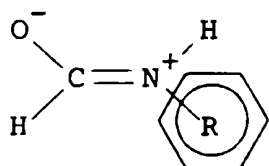
177



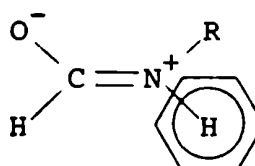
ramos en presencia del *trans* (177) el desplazamiento habría sido más notable, del orden de 0,8 a 1 ppm. Esta protección preferencial que se observa en los grupos que están dispuestos en configuración *trans* con respecto al carbonilo de las amidas cuando se efectúa el espectro en benceno, se puede explicar teniendo en cuenta la existencia de un complejo de colisión entre soluto y solvente, propuesto por Hatton y Richards¹⁸⁹ para amidas disustituídas.

Estos autores postulan que la molécula de amida se asocia con el benceno de manera que el átomo de nitrógeno con su densidad de carga positiva está situado cercano a la región de

alta densidad de electrones en el anillo aromático, y con el átomo de oxígeno carbonílico cargado negativamente lo más lejos posible del centro del anillo del benceno. Los grupos que se encuentran sobre el anillo bencénico en (178) y (179) estarán fuertemente protegidos.



178



179

La existencia de interacciones específicas entre los electrones π del anillo aromático del solvente y una carga parcial positiva ha sido comprobada en el caso de la N-metilformamida¹⁸⁹ (178) y (179) con $R = CH_3$, observándose que en benceno la señal de resonancia del metilo en *trans* al carbonilo (178) sufría un desplazamiento hacia campos más altos mayor que la correspondiente al *cis* (179). Este comportamiento se comprende fácilmente si se formulan los complejos de colisión con benceno como

se indica en (178) y (179) con el plano del anillo paralelo a la molécula de amida y localizado de manera tal que la nube de electrones π interactúe con la carga positiva sobre el nitrógeno, y tan lejos como sea posible con la carga negativa sobre el oxígeno.

Considerando lo expuesto y la literatura consultada¹⁸⁰, 182-184,¹⁹⁰ donde en el caso de las formamidas monosustituídas el isómero más estable es el *cis*, asignamos a ese isómero los datos obtenidos en el RMN ^1H de (93) .

2) ALQUILAMIDAS

Los datos de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento correspondientes a los espectros de RMN ^1H de vainillilpropionamida (112) y 4-acetoxivainillilacetamida (150) están presentados en la tabla 31.

De su observación no se desprende ninguna característica diferente a lo ya analizado con las formamidas, encontrándose en ambos espectros que la señal correspondiente al metileno

H₇ aparece como un doblete a $\delta=4,34$ y $\delta=4,40$ para (112) y (150) respectivamente. Esto indicaría, si aplicamos lo discutido para el caso de la benciloxivainillilformamida, que podría existir un estereoisómero en forma preferencial.

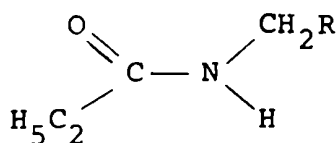
Si consideramos nuevamente los estudios efectuados por La Planche Y Rogers¹⁸²⁻¹⁸³ podemos suponer que también aquí se cumple la condición 2).

Los autores arribaron a la conclusión de que las amidas conteniendo R>H en (168) se encuentran casi completamente en una sola configuración. A través de la comparación de los desplazamientos químicos de los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno y basándose en investigaciones previas sobre el momento dipolar^{191,192-194}, la constante dieléctrica¹⁹⁵, mediciones de presión de vapor¹⁹⁶, estudios de espectroscopía ultravioleta^{191,194}, infrarrojo y Raman¹⁹⁷, adjudicaron a las amidas estudiadas la configuración *trans*, donde R y R₁ (con R₂ distinto de H) se encuentran en lados opuestos con respecto al plano del doble enlace en (169).

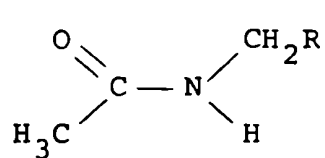
En realidad la configuración es la misma que en el caso

de la benciloxivainillilformamida, lo que sucede es que al cambiar hidrógeno por R en (168), varían las prioridades en los sustituyentes y, en consecuencia la nomenclatura.

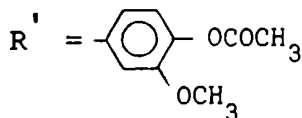
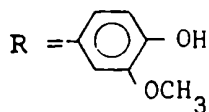
Considerando estos antecedentes en el presente trabajo se asigna a la vainillilpropionamida (112) y a la 4-acetoxivainillilacetamida (150) la configuración *trans* tal como se muestra en (180) y (181) .



180



181



Del resto de las señales, son dignos de mencionarse los protones del grupo etilo en (112) que dieron lugar al diseño

habitual de un cuarteto correspondiente al metileno a $\delta=2,24$ y un triplete al metilo a $\delta=1,18$.

En el espectro de (150) los protones correspondientes al metilo del grupo amida resonaron a $\delta=2,32$ en tanto que los del éster lo hicieron a $\delta=2,04$.

3) CLOROALQUILAMIDAS

Básicamente las señales de los espectros correspondientes a las cloroamidas: (82), (83), (84), (149), (85), (116), (117), (118), (134), (135) y (136) descritas en la figura 4 y presentadas en la tabla 32, no muestran grandes diferencias con los de las amidas discutidas anteriormente.

De ellos es interesante mencionar el efecto del grupo cloro que, debido a su electronegatividad desplazó la señal del metilo en la vainillilpropionamida de $\delta=1,18$ hacia $\delta=3,71$ en la 3-cloro-N-vainillilpropionamida (82), valor que se mantuvo aproximadamente constante para esta señal en las tres series.

El resto de las señales correspondientes a las cadenas laterales, metilenos H_{11} , H_{13} y H_{14} mostraron los desplazamientos químicos y multiplicidad típicos para este tipo de sistemas y dieron resultados concordantes con la bibliografía consultada.

Como era de esperarse, después del metileno adyacente al cloro, H_{12} , el más desprotegido y, por lo tanto, resonando a campos más bajos resultó el metileno H_{11} vecino al carbonilo cuyos protones resonaron a $\delta=2,66$.

Con respecto a la señal correspondiente a los hidrógenos del metileno H_7 en todos los casos se observó un doblete con constante de acoplamiento de 5 a 7 Hz proveniente del acoplamiento de estos protones con el hidrógeno unido al nitrógeno de la amida.

Para demostrar la presencia de este acoplamiento se efectuó un intercambio con deuterio observándose que la señal del H_7 colapsaba a un singulete a $\delta=4,33$ en la 3-cloro-N-piperonilpropionamida (116) .

Además, por irradiación a la frecuencia de resonancia del

protón unido al átomo de nitrógeno en la 4-cloro-N-veratril-butiramida (135), se observó que el doblete a $\delta=4,32$ con $J=5\text{Hz}$ (ver tabla 32) colapsaba a un singulete ancho.

Las señales de los protones aromáticos no se registraron con buena resolución y las de los sustituyentes en el anillo como hidroxilo, metoxilo, metilendioxi y benciloxi, no sufrieron modificaciones con respecto a lo ya discutido para los aldehídos y las oximas.

4) SULFONAMIDA

4-p-Toluensulfoniloxivainillil-p-toluensulfonamida (87)

El espectro de (87) , presentado en la tabla 33, mostró las señales típicas del metilo unido al benceno del grupo p-toluensulfonilo a $\delta=2,45$ y del doblete centrado en $\delta=7,50$ correspondiente a los protones aromáticos de este grupo.

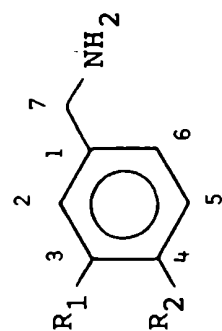
El resto de las señales no ofrece ninguna particularidad

permanciendo sin alteración el doblete a $\delta=4,12$ correspondiente al metileno H_7 indicando en este caso un comportamiento similar al de los anteriores.

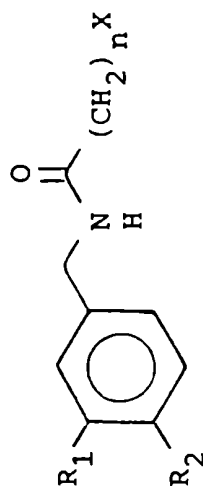
La señal del metoxilo H_8 mostró un corrimiento de aproximadamente 0,4 ppm con respecto a las carboxamidas registradas. Esta desprotección podría adjudicarse al efecto del grupo p-toluensulfonilo que esterifica el hidroxilo de carbono 4.

Análisis de los datos espectroscópicos obtenidos
para las aminas preparadas en este trabajo

Figura 5. Compuestos cuyos datos de desplazamiento químico de RMN ^1H y ^{13}C se encuentran detallados en las tablas 34, 35, 36, 37, 38, 50, 51, 52, 53 y 54.



A



B

ESTRUCTURA	N°	R ₁	R ₂	n	X
A	56	OCH ₃	OH	-	-
A	86	OCH ₃	OCH ₃	-	-
A	113	OCH ₂ O	-	-	-
A	131	OCH ₃	OCH ₃	-	-
B	96	OCH ₃	OH	3	N(CH ₃) ₂
B	97	OCH ₃	OH	3	N(CH ₂ CH ₃) ₂
B	98	OCH ₃	OH	3	NHCH(CH ₃) ₂
					vainillilamina
					benciloxivainillilamina
					piperonilamina
					veratrilamina
					3-N,N-dimetilamino-N-vainillilpropionamida
					3-N,N-dietilamino-N-vainillilpropionamida
					3-N-isopropilamino-N-vainillilpropionamida

ESTRUCTURA	N°	R ₁	R ₂	n	X	
B	99	OCH ₃	OH	3	NC ₅ H ₁₀	3-N-piperidinilamino-N-vainillilpropionamida
B	100	OCH ₃	OH	4	N(CH ₃) ₂	4-N,N-dimetilamino-N-vainillilbutiramida
B	101	OCH ₃	OH	4	N(CH ₂ CH ₃) ₂	4-N,N-dietilamino-N-vainillilbutiramida
B	102	OCH ₃	OH	4	NHCH(CH ₃) ₂	4-N-isopropilamino-N-vainillilbutiramida
B	103	OCH ₃	OH	4	NC ₅ H ₁₀	4-N-piperidinilamino-N-vainillilbutiramida
B	104	OCH ₃	OBC	5	N(CH ₃) ₂	5-N,N-dimetilamino-N-benciloxivainillilvaleramida
B	105	OCH ₃	OBC	5	N(CH ₂ CH ₃) ₂	5-N,N-dietilamino-N-benciloxivainillilvaleramida
B	106	OCH ₃	OBC	5	NHCH(CH ₃) ₂	5-N-isopropilamino-N-benciloxivainillilvaleramida
B	107	OCH ₃	OBC	5	NC ₅ H ₁₀	5-N-piperidinilamino-N-benciloxivainillilvaleramida
B	108	OCH ₃	OH	5	N(CH ₃) ₂	5-N,N-dimetilamino-N-vainillilvaleramida
B	109	OCH ₃	OH	5	N(CH ₂ CH ₃) ₂	5-N,N-dietilamino-N-vainillilvaleramida
B	110	OCH ₃	OH	5	NHCH(CH ₃) ₂	5-N-isopropilamino-N-vainillilvaleramida
B	111	OCH ₃	OH	5	NC ₅ H ₁₀	5-N-piperidinilamino-N-vainillilvaleramida
B	119	OCH ₂ O		3	N(CH ₃) ₂	3-N,N-dimetilamino-N-piperonilpropionamida
B	120	OCH ₂ O		3	N(CH ₂ CH ₃) ₂	3-N,N-dietilamino-N-piperonilpropionamida

ESTRUCTURA	N°	R ₁	R ₂	n	X	
B	121	OCH ₂ O		3	NHCH(CH ₃) ₂	3-N-isopropilamino-N-piperonilpropionamida
B	122	OCH ₂ O		3	NC ₅ H ₁₀	3-N-piperidinilamino-N-piperonilpropionamida
B	123	OCH ₂ O		4	N(CH ₃) ₂	4-N,N-dimetilamino-N-piperonilbutiramida
B	124	OCH ₂ O		4	N(CH ₂ CH ₃) ₂	4-N,N-dietilamino-N-piperonilbutiramida
B	125	OCH ₂ O		4	NHCH(CH ₃) ₂	4-N-isopropilamino-N-piperonilbutiramida
B	126	OCH ₂ O		4	NC ₅ H ₁₀	4-N-piperidinilamino-N-piperonilbutiramida
B	127	OCH ₂ O		5	N(CH ₃) ₂	5-N,N-dimetilamino-N-piperonilvaleramida
B	128	OCH ₂ O		5	N(CH ₂ CH ₃) ₂	5-N,N-dietilamino-N-piperonilvaleramida
B	129	OCH ₂ O		5	NHCH(CH ₃) ₂	5-isopropilamino-N-piperonilvaleramida
B	130	OCH ₂ O		5	NC ₅ H ₁₀	5-piperidinilamino-N-piperonilvaleramida
B	137	OCH ₃	OCH ₃	3	N(CH ₃) ₂	3-N,N-dimetilamino-N-veratrilpropionamida
B	138	OCH ₃	OCH ₃	3	N(CH ₂ CH ₃) ₂	3-N,N-dietilamino-N-veratrilpropionamida
B	139	OCH ₃	OCH ₃	3	NHCH(CH ₃) ₂	3-N-isopropilamino-N-veratrilpropionamida
B	140	OCH ₃	OCH ₃	3	NC ₅ H ₁₀	3-N-piperidinilamino-N-veratrilpropionamida
B	141	OCH ₃	OCH ₃	4	N(CH ₃) ₂	4-N,N-dimetilamino-N-veratrilbutiramida

ESTRUCTURA	N°	R ₁	R ₂	n	X	
B	142	OCH ₃	OCH ₃	4	N(CH ₂ CH ₃) ₂	4-N,N-dietilamino-N-veratrilbutiramida
B	143	OCH ₃	OCH ₃	4	NHCH(CH ₃) ₂	4-N-isopropilamino-N-veratrilbutiramida
B	144	OCH ₃	OCH ₃	4	NC ₅ H ₁₀	4-N-piperidinilamino-N-veratrilbutiramida
B	145	OCH ₃	OCH ₃	5	N(CH ₃) ₂	5-N,N-dimetilamino-N-veratrilvaleramida
B	146	OCH ₃	OCH ₃	5	N(CH ₂ CH ₃) ₂	5-N,N-dietilamino-N-veratrilvaleramida
B	147	OCH ₃	OCH ₃	5	NHCH(CH ₃) ₂	5-N-isopropilamino-N-veratrilvaleramida
B	148	OCH ₃	OCH ₃	5	NC ₅ H ₁₀	5-N-piperidinilamino-N-veratrilvaleramida

Tabla 34. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (56), (86), (113) y (131) descriptos en la figura 5. Solvente: (56), (113) y (131): D_2O , (86): CD_3OD .

PROTON	56 δ	86 δ	113 δ	131 δ
2,5 y 6	6,90-7,20 (m)	6,98-7,18 (m)	6,86-6,98 (m)	6,98-7,10 (m)
7	4,24 (s)	4,05 (s)	4,12 (s)	4,12 (s)
8 (OCH_3^-)	3,88 (s)	3,90 (s)	-	3,86 (s)
(OCH_2O)	-	-	6,04	-
9 (OCH_2^-)	-	5,12 (s)	-	-
10 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$)	-	7,30-7,44 (m)	-	-

Tabla 35. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (96) y (100) descritos en la figura 5. Solvente: D_2O .

PROTON	96		100	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,88-6,96 (m)	-	6,78-6,92 (m)	-
7	4,42 (s)	-	4,24 (s)	-
8 (OCH_3)	3,88 (s)	-	3,82 (s)	-
9 (COCH_2)	2,82 (t)	8	2,46 (t)	7
10 (CH_2N)	3,48 (t)	8	3,10 (t)	7
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	2,02 (m)	-
13 (NCH_3)	2,95 (s)	-	2,86 (s)	-

Tabla 35. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (104) y (108) descritos en la figura 5. Solvente: (104) : CD_3OD , (108): D_2O .

PROTON	104		108	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,80-6,94 (m)	-	6,82-6,95 (m)	-
7	4,42 (s)	-	4,32 (s)	-
8 (OCH_3)	3,86 (s)	-	3,87 (s)	-
9 (COCH_2)	2,32 (t)	6	2,35 (t)	6
10 (CH_2N)	3,08 (t)	6	3,26 (t)	6
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	1,81 (b.a.)	-	1,70 (b.a.)	-
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)				
13 (NCH_3)	2,82 (s)	-	2,90 (s)	-
16 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	5,14 (s)	-	-	-
17 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	7,15-7,26 (m)	-	-	-

Tabla 35. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (137), (141) y (145) descritos en la figura 5. Solvente: CD_3OD .

PROTON	137 δ	137 J (Hz)	141 δ	141 J (Hz)	145 δ	145 J (Hz)
2,5 y 6	6,80-6,92 (m)	-	6,70-6,90 (m)	-	6,66-6,84 (m)	-
7	4,30 (s)	-	4,38 (s)	-	4,31 (s)	-
8 (OCH_3^-)	3,78 (s)	-	3,87 (s)	-	3,82 (s)	-
9 (COCH_2^-)	3,80 (s)	-				
	2,78 (t)	7	2,38 (t)	6	2,26 (t)	6
10 (CH_2N)	3,42 (t)	7	3,60 (t)	6	3,48 (t)	6
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$)	-	-	1,84 (m)	6	1,84 (m)	6
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$)	-	-	-	-		
13 (NCH_3^-)	2,90 (s)	-	2,88 (s)	-	2,90 (s)	-

Tabla 35. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (119), (123) y (127) descritos en la figura 5. Solvente: CD_3OD .

PROTON	119		123		127	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,72-6,81 (m)	-	6,68-6,80 (m)	-	6,72-6,94 (m)	-
7	4,30 (s)	-	4,29 (s)	-	4,32 (s)	-
8 (OCH_2O)	5,92 (s)	-	5,91 (s)	-	5,94 (s)	-
9 (COCH_2)	2,73 (t)	7	2,42 (t)	7	2,42 (t)	6
10 (CH_2N)	3,42 (t)	7	3,18 (t)	7	3,24 (t)	6
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	2,02 (m)	7	-	-
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	-	-	1,74 (m)	-
13 (NCH_3)	2,90 (s)	-	2,90 (s)	-	2,88 (s)	-

Tabla 36. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (97) y (101) descritos en la figura 5. Solvente: D_2O .

PROTON	97		101	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,86-6,98 (m)	-	6,88-6,96 (m)	-
7	4,42 (s)	-	4,28 (s)	-
8 (OCH_3)	3,85 (s)	-	3,84 (s)	-
9 (COCH_2)	2,78 (t)	7	2,56 (t)	7
10 (CH_2N)	3,45 (t)	7	3,04 (t)	7
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	2,00 (m)	-
13 (NCH_2)	3,25 (c)	7	3,24 (c)	7
14 (NCH_2CH_3)	1,30 (t)	7	1,15 (t)	7

Tabla 36. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (105) y (109) descritos en la figura 5. Solvente: (105): CD_3OD , (109): D_2O .

PROTON	105		109	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,75-7,00 (m)	-	6,80-6,96 (m)	-
7	4,30 (s)	-	4,35 (s)	-
8 (OCH_3)	3,72 (s)	-	3,86 (s)	-
9 (COCH_2)	2,48 (t)	6	2,36 (t)	6
10 (CH_2N)	3,22 (t)	6	3,30 (t)	7
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	} 1,68 (b.a.)	-	} 1,74 (b.a.)	-
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)				
13 (NCH_2)	3,20 (c)	7	3,28 (c)	7
14 (NCH_2CH_3)	1,35 (t)	7	1,26 (t)	7
16 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	5,04 (s)	-	-	-
17 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	7,28-7,40 (m)	-	-	-

Tabla 36. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (120), (124) y (128) descriptos en la figura 5. Solvente: (120) : D_2O , (124) y (128) : CD_3OD .

PROTON	120		124		128	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,80-6,90 (m)	-	6,70-6,80 (m)	-	6,70-6,80 (m)	-
7	4,35 (s)	-	4,25 (s)	-	4,30 (s)	-
8 (OCH_2O)	5,98 (s)	-	5,89 (s)	-	5,90 (s)	-
9 (COCH_2)	2,82 (t)	8	2,43 (t)	7	2,40 (t)	6
10 (CH_2N)	3,45 (t)	8	3,16 (t)	7	3,45 (t)	6
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	1,98 (m)	7	} 1,65 (m)	-
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	-	-		-
13 (NCH_2)	3,28 (c)	7	3,24 (c)	7	3,25 (c)	6
14 (NCH_2CH_3)	1,34 (t)	7	1,29 (t)	7	1,22 (t)	6

Tabla 36. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (138), (142) y (146) descriptos en la figura 5. Solvente: (138) : D_2O , (142) y (146) : CD_3OD . *: señal superpuesta a la de solvente.

PROTON	138		142		146	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,90-7,05 (m)	-	6,68-6,82 (m)	-	6,70-6,82 (m)	-
7	4,40 (s)	-	4,36 (s)	-	4,20 (s)	-
8 (OCH_3^-)	3,94 (s)	-	3,86 (s)	-	*	-
9 (COCH_2^-)	2,78 (t)	7	2,44 (t)	6	2,35 (t)	6
10 ($\text{CH}_2^- \text{N}$)	3,54 (t)	7	3,66 (t)	6	3,55 (t)	6
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$)	-	-	1,90 (m)	6	1,68 (b.a.)	-
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$)	-	-	-	-		
13 (NCH_2^-)	3,32 (c)	8	3,23 (c)	7	3,22 (c)	6
14 ($\text{NCH}_2\text{CH}_3^-$)	1,32 (t)	8	1,22 (t)	7	1,25 (t)	6

Tabla 37. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (98) y (102) descritos de la figura 5. Solvente: D_2O .

PROTON	98		102	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,84-6,96 (m)	-	6,86-6,96 (m)	-
7	4,30 (s)	-	4,06 (s)	-
8 (OCH_3)	3,88 (s)	-	3,82 (s)	-
9 (COCH_2)	2,74 (t)	7	2,62 (t)	6
10 (CH_2N)	3,34 (t)	7	3,08 (t)	7
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	2,28 (m)	-
13 (NCH)	3,40 (m)	7	3,42 (m)	-
14 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$)	1,32 (d)	7	1,14 (d)	7

Tabla 37. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (106) y (110) descritos en la figura 5. Solvente: (106): CD_3OD , (110): D_2O .

PROTON	106		110	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,82-6,90 (m)	-	6,86-6,90 (m)	-
7	4,30 (s)	-	4,34 (s)	-
8 (OCH_3)	3,80 (s)	-	3,88 (s)	-
9 (COCH_2)	2,52 (t)	6	2,40 (t)	6
10 (CH_2N)	3,42 (t)	6	3,36 (t)	6
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	} 1,65 (b.a.)	-	} 1,68 (b.a.)	-
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)				
13 (NCH)	3,48 (m)	-	3,48 (m)	-
14 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$)	1,33 (d)	6	1,28 (d)	6
16 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	5,10 (s)	-	-	-
17 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	7,20-7,35 (m)	-	-	-

Tabla 37. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (121), (125) y (129) descritos en la figura 5. Solvente: (121): D_2O , (125) y (129): CD_3OD .

PROTON	121		125		129	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,82-6,92 (m)	-	6,78-6,72 (m)	-	6,70-6,90 (m)	-
7	4,30 (s)	-	4,26 (s)	-	4,25 (s)	-
8 (OCH_2O)	5,95 (s)	-	5,96 (s)	-	5,95 (s)	-
9 (COCH_2)	2,85 (t)	7	2,42 (t)	6	2,45 (t)	6
10 (CH_2N)	3,35 (t)	7	3,60 (t)	6	3,35 (t)	6
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	1,90 (m)	-	1,65 (b.a.)	-
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	-	-		
13 (NCH)	3,45 (m)	6	3,48 (m)	-	3,38 (m)	-
14 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$)	1,33 (d)	6	1,30 (d)	7	1,30 (d)	6

Tabla 37. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (139), (143) y (147) descriptos en la figura 5. Solvente: (139) : D_2O , (143) y (147) : CD_3OD .

PROTON	139		143		147	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,80-6,90 (m)	-	6,76-6,86 (m)	-	6,78-6,92 (m)	-
7	4,36 (s)	-	4,38 (s)	-	4,28 (s)	-
8 (OCH_3)	3,94 (s)	-	3,88 (s)	-	3,97 (s)	-
9 (COCH_2)	2,80 (t)	7	2,41 (t)	6	2,32 (t)	6
10 (CH_2N)	3,48 (t)	7	3,72 (t)	6	3,32 (t)	6
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	2,06 (m)	6	1,64 (b.a.)	-
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	-	-		
13 (NCH)	3,36 (m)	7	3,34 (m)	-	3,38 (m)	-
14 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$)	1,32 (d)	7	1,35 (d)	7	1,26 (d)	6

Tabla 38. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (99) y (103) descritos en la figura 5. Solvente: D_2O .

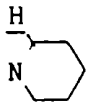
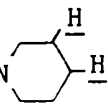
PROTON	99		103	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,80-6,96 (m)	-	6,84-6,96 (m)	-
7	4,30 (s)	-	4,12 (s)	-
8 (OCH_3)	3,78 (s)	-	3,88 (s)	-
9 (COCH_2)	2,80 (t)	7	2,56 (t)	7
10 (CH_2N)	3,52 (t)	7	3,04 (t)	7
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	2,06 (m)	-
13 : 	3,26 (b.a.)	-	3,18 (b.a.)	-
14 y 15 : 	1,63 (b.a.)	-	1,72 (b.a.)	-

Tabla 38. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (107) y (111) descritos en la figura 5. Solvente: (107): CD_3OD , (111): D_2O .

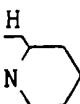
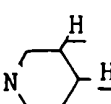
PROTON	107		111	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,80-6,94 (m)	-	6,78-6,88 (m)	-
7	4,38 (s)	-	4,28 (s)	-
8 (OCH_3)	3,83 (s)	-	3,90 (s)	-
9 (COCH_2)	2,30 (t)	6	2,34 (t)	6
10 (CH_2N)	3,52 (t)	6	3,42 (t)	6
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	} 1,75 (b.a.)	-	} 1,70 (b.a.)	-
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)				
13 : 	3,20 (b.a.)	-	3,10 (b.a.)	-
14 y 15: 	1,82 (b.a.)	-	1,80 (b.a.)	-
16 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	5,08 (s)	-	-	-
17 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	7,36 (m)	-	-	-

Tabla 38. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (122), (126) y (130) descriptos en la figura 5. Solvente: (122) : D_2O , (126) y (130) : CD_3OD .

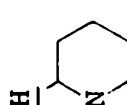
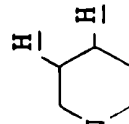
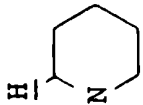
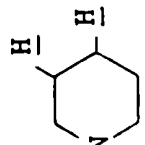
PROTON	122		126		130	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,80-6,92 (m)	-	6,72-6,80 (m)	-	6,76-6,82 (m)	-
7	4,45 (s)	-	4,26 (s)	-	4,28 (s)	-
8 (OCH_2O)	5,92 (s)	-	5,90 (s)	-	5,92 (s)	-
9 (COCH_2)	2,92 (t)	7	2,43 (t)	7	2,40 (t)	6
10 (CH_2N)	3,38 (t)	7	3,44 (t)	7	3,42 (t)	6
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	2,02 (m)	-	} 1,72 (b.a.)	-
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	-	-		-
13 : N 	3,14 (b.a.)	-	3,16 (m)	-	3,10 (b.a.)	-
14 y 15 : N 	1,75 (b.a.)	-	1,84 (b.a.)	-	1,86 (b.a.)	-

Tabla 38. Espectros de RMN ^1H de los compuestos (140), (144) y (148) descriptos en la figura 5. Solvente: (140): D_2O , (144) y (148): CD_3OD .

PROTON	140		144		148	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
2,5 y 6	6,80-6,95 (m)	-	6,78-6,90 (m)	-	6,80-6,98 (m)	-
7	4,30 (s)	-	4,36 (s)	-	4,38 (s)	-
8 (OCH_3)	3,94 (s)	-	3,80 (s)	-	3,88 (s)	-
9 (COCH_2)	2,78 (t)	7	2,34 (t)	6	2,38 (t)	7
10 (CH_2N)	3,40 (t)	7	3,50 (t)	6	3,14 (t)	6
11 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	1,80 (m)	-	} 1,70 (b.a.)	-
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	-	-		-
13 : N 	3,18 (b.a.)	-	3,08 (b.a.)	-	3,09 (b.a.)	-
14 y 15 : N 	1,70 (b.a.)	-	1,68 (b.a.)	-	1,80 (b.a.)	-

I.3. Análisis de los datos espectroscópicos obtenidos
para las aminas preparadas en este trabajo.

Los protones que se encuentran sobre un carbono que está unido directamente a un átomo de nitrógeno electronegativo resuenan generalmente a campos bajos. Así los grupos N-metilo en aminas alquílicas simples se encuentran usualmente en el rango de δ de 2,0 a 2,5 ppm, en tanto que los protones de los N-metilenos y de los N-metinos son encontrados a campos más bajos aún, alrededor de 3,1 ppm.

El desplazamiento químico puede ser afectado fuertemente por la presencia de sustituyentes insaturados y otros heteroátomos en el carbono metilénico o metínico, por ejemplo, en las bencilaminas la resonancia del metileno ocurre a $\delta=4,0$. Los intentos de predecir los efectos de sustitución múltiple usando reglas de aditividad generalmente no producen resultados satisfactorios y a menudo es muy importante la dependencia del desplazamiento químico con la estereoquímica de la molécula. En consecuencia en el caso de las aminas no siempre es

seguro efectuar asignaciones utilizando exclusivamente los datos extraídos de tablas y se hace necesaria la comparación con moléculas análogas.

Con el objeto de hacer más claro el análisis de los datos obtenidos en los espectros de RMN ^1H de las cuarenta y cuatro aminas sintetizadas en el presente trabajo, éstas se dividirán en los siguientes grupos:

- 1) Bencilaminas: vainillilamina (56)
benciloxivainillilamina (86)
piperonilamina (113)
veratrilamina (131)

- 2) Dimetilaminas: (3-N,N-dimetilamino)-N-vainillilpropionamida (96)
(4-N,N-dimetilamino)-N-vainillilbutiramida (100)
(5-N,N-dimetilamino)-N-benciloxivainillilvaleramida (104)
(5-N,N-dimetilamino)-N-vainillilvaleramida (108)
(3-N,N-dimetilamino)-N-piperonilpropionamida (119)
(4-N,N-dimetilamino)-N-piperonilbutiramida (123)
(5-N,N-dimetilamino)-N-piperonilvaleramida (127)

(3-N,N-dimetilamino)-N-veratrilpropionamida (137)

(4-N,N-dimetilamino)-N-veratrilbutiramida (141)

(5-N,N-dimetilamino)-N-veratrilvaleramida (145)

3) Dietilaminas: (3-N,N-dietilamino)-N-vainillilpropionamida (97)

(4-N,N-dietilamino)-N-vainillilbutiramida (101)

(5-N,N-dietilamino)-N-benciloxivainillilvaleramida (105)

(5-N,N-dietilamino)-N-vainillilvaleramida (109)

(3-N,N-dietilamino)-N-piperonilpropionamida (120)

(4-N,N-dietilamino)-N-piperonilbutiramida (124)

(5-N,N-dietilamino)-N-piperonilvaleramida (128)

(3-N,N-dietilamino)-N-veratrilpropionamida (138)

(4-N,N-dietilamino)-N-veratrilbutiramida (142)

(5-N,N-dietilamino)-N-veratrilvaleramida (146)

4) Isopropilaminas: (3-N-isopropilamino)-N-vainillilpropionamida (98)

(4-N-isopropilamino)-N-vainillilbutiramida (102)

(5-N-isopropilamino)-N-benciloxivainillilvaleramida (106)

(5-N-isopropilamino)-N-vainillilvaleramida (110)

(3-N-isopropilamino)-N-piperonilpropionamida (121)

(4-N-isopropilamino)-N-piperonilbutiramida (125)

(5-N-isopropilamino)-N-piperonilvaleramida (129)

(3-N-isopropilamino)-N-veratrilpropionamida (139)

(4-N-isopropilamino)-N-veratrilbutiramida (143)

(5-N-isopropilamino)-N-veratrilvaleramida (147)

5) Piperidinilaminas: (3-N-piperidinilamino)-N-vainillilpropionamida (99)

(4-N-piperidinilamino)-N-vainillilbutiramida (103)

(5-N-piperidinilamino)-N-benciloxivainillilvaleramida (107)

(5-N-piperidinilamino)-N-vainillilvaleramida (111)

(3-N-piperidinilamino)-N-piperonilpropionamida (122)

(4-N-piperidinilamino)-N-piperonilbutiramida (126)

(5-N-piperidinilamino)-N-piperonilvaleramida (130)

(3-N-piperidinilamino)-N-veratrilpropionamida (140)

(4-N-piperidinilamino)-N-veratrilbutir-
amida (144)

(5-N-piperidinilamino)-N-veratrilvalera-
amida (148)

1) Bencilaminas

En la tabla 34 están presentados los datos desplazamiento químico y constantes de acoplamiento obtenidos en los espectros de RMN ^1H de los compuestos (56), (86), (113) y (131) pertenecientes al grupo 1. Las asignaciones de los desplazamientos químicos se efectuaron por comparación con datos extraídos de tablas empíricas¹³⁹ y de compuestos estructuralmente relacionados.

Todas las aminas se encuentran en forma de clorhidratos y los espectros fueron registrados usando D_2O o CD_3OD como solvente. Es sabido que estos solventes polares intercambian protones (deuterio en el caso de solventes deuterados) rápidamente con los grupos NH_2 , no observándose una señal separada

para estos protones sino que aparecen como parte del pico del solvente, HDO en el caso de usar D_2O ¹⁹⁷.

Debido a este intercambio, no se produce partición entre los hidrógenos unidos al nitrógeno y el metileno H_7 que se encuentra entre el grupo amino y el fenilo, observándose la señal de estos hidrógenos (H_7) como un singulete a δ entre 4,05 y 4,24 a diferencia del doblete que se observaba para estos protones en el espectro de las amidas.

En todos los casos la señal de los protones aromáticos aparece complicada y con poca resolución por lo cual no fue posible llevar a cabo la asignación separada de cada uno de los hidrógenos H_2 , H_5 y H_6 .

Los desplazamientos químicos del resto de las señales como metoxilo (H_8) y metileno del grupo benciloxi (H_9) resultaron coherentes con los datos encontrados en tablas¹³⁹ y con los compuestos similares analizados anteriormente en este capítulo.

A continuación se estudiarán los cuatro grupos restan-

tes correspondientes a las aminoalquilamidas. En este caso, primero se analizarán las señales de los hidrógenos de los sustituyentes sobre el nitrógeno en cada uno de los grupos, o sea en dimetilaminas, dietilaminas, isopropilaminas y piperidinilaminas, y posteriormente, y en forma conjunta, el resto de las señales.

Análisis de las señales de los protones correspondientes a los grupos sustituyentes del nitrógeno.

2) Dimetilaminas

Los datos de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento de las dimetilaminas (96), (100), (104), (108), (119), (123), (127), (137), (141) y (145) están presentados en la tabla 35. Todas las aminas se encuentran como sales formando clorhidratos.

La señal correspondiente a los metilos H_{13} unidos al nitrógeno del grupo dimetilamino de las aminas terciarias con-

sideradas se encuentra a un δ que oscila entre 2,82 y 2,95. Este desplazamiento químico está de acuerdo con los resultados obtenidos por Ma y Warnhoff¹⁹⁸ en su estudio sobre RMN ^1H de grupos N-metilo para el caso de sales de aminas terciarias. Los autores observaron un corrimiento de la señal de los metilos hacia campos más bajos de $\delta=2,18$ a $\delta=2,93$ en el espectro de la N,N-dimetil-n-butilamina al pasar de la base libre a la sal.

3) Dietilaminas

En la tabla 36 se encuentran descriptos los datos de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento para las dietilaminas : (97), (101), (105), (109), (120), (124), (128), (138), (142) y (146) .

Analizando las señales correspondientes a los grupos etilo (H_{14}) unidos al nitrógeno se observa un triplete correspondiente al metilo a δ entre 1,15 y 1,34 con constante de acoplamiento de 6 a 8 Hz, y un cuarteto correspondiente al me-

tileno H_{13} , resonando a campos más bajos debido a la adyacencia al átomo electronegativo de nitrógeno a δ entre 3,20 y 3,32 con J entre 6 y 8 Hz.

4) Isopropilaminas

Los datos correspondientes a los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los espectros de RMN 1H de los compuestos del grupo 4) : (98), (102), (106), (110), (121), (125), (129), (139), (143) y (147) están presentados en la tabla 37.

El grupo isopropilo muestra en todos los casos las dos señales características correspondientes a los: dos metilos H_{14} un doblete a $\delta=1,14-1,33$ con $J=6-7$ Hz y al metino H_{13} a $\delta=3,34-3,48$. Esta última señal apareció como un multiplete con partición a veces algo confusa y en los casos en que se pudo medir con un $J= 6-7$ Hz.

5) Piperidinilaminas

La tabla 38 muestra los datos obtenidos para los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de las señales correspondientes a los protones de los compuestos del grupo 5: (99), (103), (107), (111), (122), (126), (130), (140), (144) y (148).

Las señales correspondientes a los hidrógenos de las piperidinilaminas fueron anchas y con poca resolución. De los cinco pares de protones involucrados aparecieron sólo dos grupos de señales: uno correspondiente a los protones unidos al carbono adyacente al nitrógeno (H_{13}) que resonaron a δ entre 3,08 y 3,26 y la otra a $\delta=1,63-1,80$. En ningún caso se pudieron determinar las constantes de acoplamiento debido a la pobre resolución de las señales.

Análisis del resto de las señales

Los protones de los metilenos integrantes de la cadena lateral en las alquilaminopropionamidas, butiramidas y vale-

ramidas, resonaron a diferentes campos dependiendo de su mayor o menor aproximación a los grupos atractores de electrones con efecto desprotector como CONH y NR_2 .

Así, los metilenos más protegidos resultaron ser los H_{11} y H_{12} de las alquilaminovaleramidas que, resonaron a $\bar{\delta}=1,71 \pm 0,1$.

Luego le siguió en orden de desprotección creciente el metileno H_{11} de las alquilaminobutiramidas a $\delta=1,99 \pm 0,2$. Como era de esperarse, el efecto desprotector del carbonilo de la amida fue menor que el del átomo de nitrógeno y los H_9 resonaron a $\delta=2,53$ observándose un corrimiento hacia campos más altos a medida que aumentaba la longitud de la cadena lateral, debiéndose este efecto probablemente a la mayor distancia entre los H_9 y el átomo de nitrógeno en las alquilaminovaleramidas que en las alquilaminopropionamidas. Así, se puede observar en la tabla 39 el desplazamiento químico promedio de los H_9 para cada cadena lateral de dos, tres y cuatro metilenos.

COMPUESTO	N° (CH ₂)	δ
alquilaminopropionamidas	2	2,80
alquilaminobutiramidas	3	2,45
alquilaminovaleramidas	4	2,38

Tabla 39. Desplazamiento químico promedio de H₉.

Finalmente, el CH₂N (H₁₀) resultó ser el más desprotegido resonando a $\bar{\delta}=3,37 \pm 0,3$.

La posición de la señal del metoxilo H₈ en los derivados de vainillilamina y veratrilamina fue en promedio $\bar{\delta}=3,84 \pm 0,05$ y $\bar{\delta}=3,86 \pm 0,08$ respectivamente en tanto que el metileno H₈ del grupo metilendioxi en las alquilaminopiperonilamidas resonó a $\bar{\delta}=5,93 \pm 0,05$.

Las señales de los protones aromáticos se observaron a campos usuales siendo siempre anchas y mal resueltas. También fueron típicas de este grupo las señales correspondientes al grupo bencilo en los compuestos (104), (105), (106) y (107).

ESPECTROS DE RMN ^{13}C

Análisis de los datos obtenidos
para benciloxivainillina y las
oximas preparadas en este trabajo

Tabla 40. Espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (58), (94), (115) y (133) descritos en la figura 3. Solvente: CDCl_3 .









CARBONO	58	94	115	133
1	129,0	130,0	131,7	130,0
2	110,6	109,6	106,4	109,5
3	148,3	149,6	148,4	149,5
4	153,1	153,2	152,8	154,4
5	115,6	115,2	108,4	111,2
6	126,2	125,8	128,6	126,2
7 (CHO)	190,7	190,2	190,8	191,3
8 (OCH ₃) ³	55,6	55,4	-	55,7
(OCH ₃) ⁴	-	-	-	55,9
(OCH ₂ O)	-	-	102,5	-
9 (C ₆ H ₅ CH ₂)	-	70,3	-	-
10 : 	-	135,9	-	-
11: 	-	127,2	-	-
12: 	-	128,3	-	-
13: 	-	127,8	-	-

Tabla 41. Espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (57), (95), (114) y (132) descriptos en la figura 3. Solvente: CD_3OD . *: 122,123,139.

CARBONO	57*	95	114*	132*
1	123,7	127,3	127,6	124,5
2	107,4	109,4	105,2	107,9
3	146,3	149,3	148,2	149,0
4	146,7	150,0	148,9	149,9
5	113,6	114,1	108,1	110,5
6	119,7	121,3	122,5	121,4
7 (CH=NOH)	147,2	149,3	149,2	150,5
8 (OCH_3)	55,0	55,6	-	55,7
(OCH_2O)	-	-	101,7	-
9 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	-	71,2	-	-
10: 	-	137,5	-	-
11: 	-	127,8	-	-
12: 	-	128,6	-	-
13: 	-	128,1	-	-

II. ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE CARBO-

NO-13

II.1. Análisis de los datos obtenidos para benciloxivainillina (94) y las oximas preparadas en este trabajo.

Como ya fue indicado en la discusión de los espectros de RMN ^1H , tradicionalmente las oximas han sido objeto de numerosos estudios espectroscópicos no sólo de resonancia magnética nuclear sino también infrarroja y Raman.

La aplicación de RMN ^{13}C en este tema comenzó en 1957, año en que Lauterbur informó por primera vez el desplazamiento químico del carbono del grupo hidroximino de la metil-etilcetoxima.

A partir de ese momento, la resonancia magnética nuclear de carbono-13 se utilizó con frecuencia fundamentalmente en el caso de oximas alifáticas, como herramienta para establecer, entre otras cosas, la configuración^{199,200}, para deter-

minar la autoasociación y estabilidad relativa de los isómeros a través del estudio del desplazamiento químico en distintos solventes²⁰¹ y de los tiempos de relajación espín-red T_1 ²⁰²⁻²⁰³.

Durante el transcurso del presente trabajo se han registrado los espectros de RMN ^{13}C de vainillaldoxima (57), benciloxivainillaldoxima (95), piperonaldoxima (114) y veratraldoxima (132) cuyos datos de desplazamiento químico figuran en la tabla 41.

En la tabla 40 están representados los desplazamientos químicos de las señales correspondientes a la benciloxivainillina (94) también preparada en esta oportunidad y de vainillina (58), piperonal (115) y veratraldehído (133). Los datos correspondientes a los espectros de estos tres últimos compuestos (58), (115) y (133) han sido extraídos de literatura²⁰⁴⁻²⁰⁷ y se incluyeron en la tabla 40 con el fin de compararlos con los de benciloxivainillina (94) y las oximas derivadas de los cuatro aldehídos mencionados.

La asignación de las señales de la benciloxivainillina (94) se basó en el espectro de vainillina presente en lite-

ratura^{204,205} y en cálculos realizados a partir de los datos contenidos en tablas empíricas^{139,208,209}.

Las señales de los carbonos aromáticos y del carbono del grupo hidroximino correspondientes a las oximas presentadas en la tabla 41 se asignaron aplicando a los aldehídos de los cuales derivan la diferencia observada entre el desplazamiento químico de los carbonos del benzaldehído y de la benzaldoxima²¹⁰ para el caso de benciloxivainillaldoxima (95), piperonaldoxima (114) y veratraldoxima (132) y la diferencia entre las señales del p-hidroxibenzaldehído y la p-hidroxibenzaldoxima²¹⁰ para la vainillaldoxima (57) por ser este compuesto el más similar entre los patrones existentes. Las diferencias aplicadas se presentan en la tabla 42.

En la tabla 43 se encuentran los valores de desplazamiento químico calculados por el método anteriormente citado y entre paréntesis las diferencias existentes entre los valores de δ calculados y observados para cada una de las oximas. Las diferencias oscilan entre 0 y ± 2 y primordialmente ninguna excede las 5,6 ppm.

CARBONO	$\delta_{\text{BCHO}} - \delta_{\text{BCH=NOH}}$	$\delta_{\text{HBCHO}} - \delta_{\text{HBCH=NOH}}$
1	4,4	5,3
2	0,5	3,8
3	1,5	0,0
4	4,0	4,8
5	1,5	0,0
6	0,5	3,8
7	40,9	41,3

Tabla 42. Diferencias entre los desplazamientos químicos de los carbonos correspondientes a benzaldehído (BCHO) y benzaldoxima (BCH=NOH) y p-hidroxibenzaldehído (HBCHO) y p-hidroxibenzaldoxima (HBCH=NOH).

La posición de las señales correspondientes a los sustituyentes sobre el anillo aromático se determinó por correlaciones con los valores de desplazamiento químico publicados para 3,4 metilendioxidoderivados²¹¹ (carbono del grupo metilen-

CARBONO	$\delta_{\text{calculado}} - \delta_{\text{observado}}$				
	57	95	114	132	
1	123,7 (0,0)	125,6 (-2,2)	127,3 (-0,3)	125,6 (1,1)	
2	106,8 (-0,6)	108,8 (-0,6)	105,9 (0,7)	109,0 (-1,5)	
3	148,3 (2,0)	148,1 (-1,2)	146,9 (-1,6)	148,0 (1,0)	
4	148,3 (1,6)	149,2 (0,8)	148,8 (-0,1)	150,4 (0,5)	
5	115,6 (2,0)	110,6 (-3,5)	106,9 (-1,2)	109,7 (1,8)	
6	122,4 (2,7)	125,3 (4,0)	128,1 (5,6)	125,7 (4,3)	
7	149,4 (2,2)	149,3 (0,0)	149,9 (0,7)	150,4 (0,1)	

Tabla 43. Valores de desplazamiento químico calculados para los carbonos aromáticos y del grupo hidroximino. Entre paréntesis figuran las diferencias entre los valores calculados y observados.

dioxi), derivados aromáticos 3,4 dimetoxilados²⁰⁷ (metoxilos de veratraldoxima) y uso de tablas empíricas^{139,208}.

En el objeto de analizar los cambios de desplazamiento químico de los diferentes carbonos provocados por el reemplazo del grupo carbonilo por el hidroximino es conveniente dividir los carbonos en tres grupos:

- . carbono del grupo hidroximino
- . carbonos aromáticos
- . carbonos de los sustituyentes R_1 y R_2

Carbono del grupo hidroximino

De la observación de la tabla 41 se puede determinar que, en las oximas estudiadas, el carbono 7 que constituye el grupo hidroximino resuena entre 147,2 y 150,5 ppm tal como está previsto para este tipo de compuestos en la literatura^{212,213}.

Estas resonancias se encuentran aproximadamente unas 40 ppm a campos más altos que las resonancias de los carbonos carbonílicos correspondientes, como se puede observar en la

tabla 44.

CARBONO	$\delta_{\text{aldehído}} - \delta_{\text{oxima}}$			
	58 - 57	95 - 94	115 - 114	133 - 132
7	43,5	40,9	41,6	40,8

Tabla 44. Diferencia de desplazamiento químico del carbono 7 entre los aldehídos (58), (95), (115) (133) y sus oximas (57) (94), (114) y (132) .

Al igual que los aldehídos de los cuales derivan no hay casi variación de desplazamiento químico del carbono 7 entre una oxima y otra siendo como máximo esta diferencia de 3,3 ppm.

Danoff y col.²¹⁴ determinaron los desplazamientos químicos de los carbonos de varias benzaldoximas monosustituídas y demostraron que la señal correspondiente al carbono perteneciente al grupo hidroximino variaba en un rango de sólo 4 ppm a pesar de estar sustituido el núcleo aromático por grupos de propiedades electrónicas muy diversas. Las influencias desde

el punto de vista conjugativo sólo son ejercidas por sustituyentes ubicados en las posiciones *orto* y *para* , sin provocar cambios sustanciales en la densidad electrónica.

Debido al amplio rango de valores de desplazamiento químico establecido en RMN ^{13}C y la sensibilidad de este parámetro a la geometría molecular, es de esperar que variaciones configuracionales causen diferencias de desplazamiento químico apreciables en los átomos de carbono de los isómeros *syn* y *anti* de las oximas.

En base a los trabajos publicados sobre el uso de RMN de carbono-13 en la determinación de la configuración de oximas^{199,215,216} y considerando los valores de desplazamiento químico obtenidos en los espectros registrados para vainillaldoxima (57), benciloxivainillaldoxima (95), piperonáldoxima (114) y veratraldoxima (132) es posible establecer que las cuatro oximas se encuentran en la configuración *anti* (161) corroborando los resultados obtenidos por RMN ^1H .

Carbonos aromáticos

En la tabla 45 se presenta la diferencia en los desplazamientos químicos de carbonos pertenecientes al anillo aromático al pasar de los aldehídos a las oximas. Se observa en todos los casos un desplazamiento de las señales hacia campos más altos indicando un efecto protector del grupo hidroximino con respecto al carbonilo.

CARBONO	$\delta_{\text{aldehído}} - \delta_{\text{oxima}}$			
	58 - 57	94 - 95	115 - 114	133 - 132
1	5,3	2,2	4,1	5,5
2	3,2	0,2	1,2	1,6
3	2,0	0,3	0,2	0,5
4	6,4	3,2	3,9	4,5
5	2,0	1,1	0,3	0,7
6	6,5	4,5	6,1	4,8

Tabla 45. Diferencia de desplazamiento químico de los carbonos aromáticos entre los aldehídos (58), (94), (115) y (133) y sus respectivas oximas.

Este efecto está de acuerdo con lo encontrado en la bibliografía consultada^{210,214} y ratifica lo observado en el análisis de las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos en los cuales los efectos de apantallamiento en RMN ^{13}C se correlacionan apropiadamente con la densidad de electrones²¹⁷⁻²¹⁹.

Carbonos de los sustituyentes R_1 y R_2

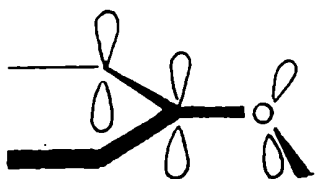
Los valores de δ correspondientes al carbono del metoxilo de vainillalldoxima (57), benciloxivainillalldoxima (95) y veratralldoxima (132) fueron perfectamente coincidentes con los datos extraídos de la literatura^{139,207,208,220}. Lo propio aconteció con las señales correspondientes al carbono del grupo metilendioxi²¹¹ y del metileno y anillo aromático del grupo bencilo de la benciloxivainillalldoxima (95)²²¹.

La asignación de estas señales no presentó dificultad ya que en encuentran ubicadas en zonas del espectro distanciadas entre si y libres de otras absorciones para los compuestos con-

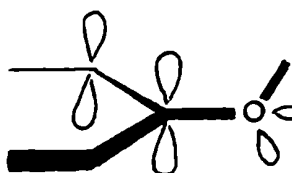
siderados.

La conformación adoptada en solución por los grupos metoxilo con respecto al anillo aromático en anisoles sustituidos ha sido establecida a través de diferentes trabajos de investigación que involucran la determinación de desplazamientos químicos de carbono- 13 ^{220,222,223}, y la medición de tiempos de relajación espín-red T_1 ^{222,223}.

Las distintas conformaciones posibles resultan de la rotación alrededor del enlace Ar-OCH₃. Los grupos aril-metoxilos pueden existir en una de las dos conformaciones representadas en la figura 6.



a) Conformación planar



b) Conformación fuera del
plano

La primera es una conformación planar a) en la cual los orbitales del anillo aromático tienden a superponerse con los orbitales del par de electrones no compartido del oxígeno del metoxilo, dando lugar a una deslocalización de los electrones de no-unión del oxígeno y un incremento en la fuerza del enlace Ar-O. Este hecho produce como consecuencia el aumento de la densidad electrónica en los carbonos del anillo ubicados en las posiciones *orto* y *para* con respecto al grupo metoxilo.

La representación b) es una conformación fuera del plano con el enlace O-CH₃ perpendicular al plano del anillo y los electrones de no-unión del oxígeno sin conjugación con la nube.

Anderson y col.²²² encontraron que el o-dimetoxibenceno en fase gaseosa tenía un grupo metoxilo en una conformación predominantemente no planar con el O-CH₃ perpendicular al plano del anillo aromático.

Posteriormente estos resultados se extendieron a sistemas en solución²²⁵ basados principalmente en mediciones de coeficientes de partición, pero luego fueron descartados.

Makriyannis y Fesik²²⁶ observaron que los grupos metoxilo fuera del plano presentaban en sus espectros de RMN ^{13}C desplazamientos químicos anormalmente grandes y elevados T_1 . Estudiando una serie de bencenos polimetoxisustituídos demostraron que en los compuestos en los cuales los grupos metoxilos tienen uno o ningún sustituyente en la posición *orto* exhiben desplazamientos químicos de carbono-13 similares al del anisol no sustituido ($\delta=55,1$) sugiriendo una conformación planar.

En contraste, aquellos que tienen uno o dos grupos metoxilos flanqueados por dos sustituyentes en *orto* muestran desplazamientos químicos 5 a 6 ppm a campos más bajos que el anisol y no muy diferentes de los correspondientes a los grupos metoxilo alifáticos. Esto indicaría que en este último caso los metoxilos existen mayoritariamente en la conformación fuera del plano.

Considerando estos antecedentes y comparando estos valores de desplazamiento químico con los registrados en los espectros de RMN ^{13}C presentados en la tablas 40 y 41, es posible asignar a los metoxilos de vainillina (58), benciloxivainillina (94),

veratraldehído (133) y sus correspondientes oximas (57), (95) y (132) respectivamente, la conformación planar en todos los casos.

Estos resultados avalan los obtenidos a través del análisis de los espectros de RMN ^1H que se han discutido en este mismo capítulo.

Análisis de los datos espectroscópicos obtenidos
para las amidas preparadas en este trabajo

Tabla 46. Espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (92), (93), (112) y (150) descritos en la figura 4. Solvente: CDCl_3 .





CARBONO	92	93	112	150
1	129,3	130,8	129,9	137,2
2	111,9	111,6	110,6	112,1
3	146,7	147,4	144,9	150,9
4	150,7	149,7	146,6	138,8
5	119,8	114,1	114,3	122,6
6	122,4	120,0	120,4	119,4
7	41,7	41,9	43,3	43,4
	45,3	-	-	-
8 (OCH_3)	55,8	55,9	55,8	55,8
9 (C=O)	158,9	160,8	173,6	169,8
	161,1	-	-	168,9
10 (CH_2CH_3)	-	-	29,5	-
11 (CH_2CH_3)	-	-	9,8	-
12 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	-	71,1	-	-
13: 	-	136,8	-	-
14: 	-	127,2	-	-
15: 	-	128,4	-	-
16: 	-	127,8	-	-
17 (CH_3COO)	-	-	-	23,1
18 (CH_3NHCO)	-	-	-	20,6

Tabla 47. Espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (82), (83), (84), (149), (85) y (87). Solvente: CDCl_3 .





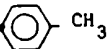
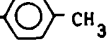
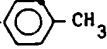
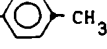
CARBONO	82	83	84	149	85	87
1	129,6	131,1	130,9	130,9	131,4	136,5
2	110,6	112,5	112,2	111,4	111,7	111,9
3	145,1	147,2	147,0	147,2	147,4	144,9
4	146,7	148,6	148,3	149,5	149,6	137,5
5	114,3	116,4	116,1	113,8	114,1	119,5
6	120,6	121,1	120,8	119,7	119,8	123,7
7	43,7	43,5	43,4	43,3	43,3	46,7
8 (OCH_3)	55,9	55,8	55,7	55,8	55,9	55,4
9 (C=O)	169,4	171,6	172,3	169,0	172,8	-
10 (COCH_2)	38,8	33,4	35,5	39,3	35,6	-
11 (CH_2Cl)	40,4	45,3	45,1	40,2	44,5	-
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	29,1	32,4	-	31,9	-
13 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	23,5	-	22,9	-
17 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	-	-	-	70,9	71,0	-
18: 	-	-	-	136,7	136,8	-
19: 	-	-	-	127,0	127,1	-
20: 	-	-	-	128,3	128,3	-
21: 	-	-	-	127,6	127,6	-
22 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$)	-	-	-	-	-	21,4
	-	-	-	-	-	21,6
23: 	-	-	-	-	-	143,4
24: 	-	-	-	-	-	126,8
25: 	-	-	-	-	-	129,2
26: 	-	-	-	-	-	129,6

Tabla 47. Espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (116), (117), (118), (134), (135) y (136). Solvente: CDCl_3 . *:intercambiables.

CARBONO	116	117	118	134	135	136
1	132,7	132,2	132,2	130,4	130,6	130,8
2	108,2	108,1	108,3	110,9	110,9*	111,1
3	146,9	146,7	146,6	148,2	147,9	148,2
4	147,8	147,7	147,6	148,9	148,6	148,9
5	108,3	108,1	108,2	110,9	110,8*	111,1
6	121,0	120,7	120,8	119,9	119,6	119,9
7	43,6	43,2	43,2	43,5	43,1	43,4
8 (OCH_3)	-	-	-	55,8	55,6	55,8
(OCH_2O)	101,0	100,9	100,9	-	-	-
9 (C=O)	169,2	171,5	172,5	169,2	171,3	172,1
10 (COCH_2)	39,6	33,2	35,4	39,5	33,0	35,6
11 (CH_2Cl)	40,2	44,1	44,6	44,4	44,3	44,6
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	28,3	31,9	-	28,0	32,0
13 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	23,0	-	-	23,1

II.2. Análisis de los datos espectroscópicos obtenidos para las amidas preparadas en este trabajo.

El interés despertado por las amidas como consecuencia de que su grupo funcional esté presente en moléculas con importante actividad biológica, ha causado la afluencia de un gran caudal de conocimiento relacionado a la estructura molecular y electrónica de este tipo de compuestos.

Es sabido que las amidas son moléculas esencialmente planares, con el enlace nitrógeno-acilo restringido a dos estados rotaméricos, separados por una barrera energética de aproximadamente 20 Kcal/mol. Como ya mencionamos en este capítulo la espectroscopía de RMN ^1H ha sido utilizada extensamente para estudiar estas conformaciones y sus interconversiones.

Las amidas también han recibido la atención de los espectroscopistas de RMN ^{13}C ²²⁷⁻²²⁹. Usando técnicas de doble resonancia, se ha establecido que el carbono del metilo unido al nitrógeno que está *syn* al oxígeno carbonílico en las N,N-dimetilamidas está magnéticamente protegido con respecto al que

se encuentra en posición *anti* registrándose una diferencia de desplazamiento químico entre las dos señales de 2 a 5 ppm²³⁰. Levy y Nelson²⁰³ estudiaron en profundidad los tiempos de relajación de los carbonos de las amidas simples y demostraron que la determinación de los T_1 resultaba una ayuda útil para distinguir las resonancias de los carbonos α *syn* y *anti* de moléculas tales como la N,N-dibutilformamida. También son dignos de mencionarse en este tema los trabajos de Dorman y col.^{231,232} donde se aplican datos de espectros de carbono-13 acoplados a protones en la asignación de señales.

Las tablas 46 y 47 presentan los valores de desplazamiento químico obtenidos en los espectros de RMN ^{13}C de las amidas preparadas durante el transcurso del presente trabajo y cuyas fórmulas están descriptas en la figura 4.

La asignación de las señales correspondientes a los carbonos involucrados se basó en la comparación de los datos obtenidos con los extraídos de los espectros de los compuestos precedentes en el camino sintético (aldehídos, oximas y aminas primarias) relacionados estructuralmente y con algunos átomos

de carbono sustituidos en forma similar, en la consistencia con los datos de literatura^{203,227,232} y en cálculos realizados a partir de los datos contenidos en tablas empíricas^{139, 208,209}.

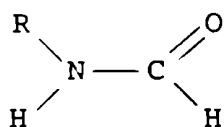
De la observación de la tabla 46, donde se describen los valores de desplazamiento químico de los carbonos de los compuestos (92), (93), (112) y (150), se desprende el interés de comparar las señales de los carbonos 7,8 y 9 de los compuestos mencionados.

La sensibilidad de los desplazamientos químicos de carbono a efectos estructurales y conformacionales está bien establecida y varios grupos de investigadores han considerado los efectos de rotación restringida en diversos compuestos orgánicos en general^{233,234} y en amidas en particular^{233,235}.

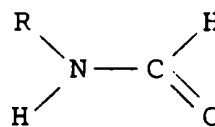
La fuente más significativa en la diferencia de desplazamientos químicos de carbonos en amidas es el grupo carbonilo, cuya resonancia se presenta en la región de 160 a 180 ppm²³⁶. La conformación del sustituyente o sustituyentes sobre el nitrógeno respecto al grupo carbonilo ejerce un importante efec-

to sobre el desplazamiento químico del carbono de este grupo, observándose una diferencia aproximada de 3 ppm en las resonancias del carbonilo de los dos isómeros. Esto es una consecuencia de las diferencias estéricas y anisotrópicas en los entornos de los grupos sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno.

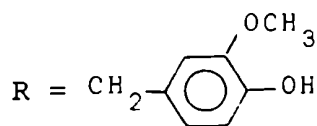
De acuerdo a lo expuesto²³¹ y en concordancia con lo observado en los espectros de RMN ^1H se puede asignar la señal a $\delta=158,9$ en la vainillilformamida (92) al carbono carbonílico del isómero *cis* (182) y la que aparece a $\delta=161,1$ al carbono del carbonilo perteneciente al isómero *trans* (183).



182



183



En el caso de la benciloxivainillilformamida (92) sólo se registró una señal para el carbono carbonílico a $\delta=160,8$ ppm y que se asigna al isómero *cis* por comparación con los datos del espectro de la N-metilformamida publicados por Levy y Nelson²⁰³.

Como se puede observar en la tabla 48 hay un desplazamiento de la señal correspondiente al carbono carbonílico hacia campos más bajos por sustitución de este carbono al pasar de las formamidas a las alquilamidas y también dentro del grupo de las alquilamidas se observa el mismo efecto a medida que aumenta la longitud de la cadena lateral en las tres series de compuestos.

Este resultado aparentemente anómalo se puede explicar asimilando al caso de las amidas lo que ocurre con la resonancia del carbono carbonílico en los aldehídos y cetonas, donde se observa el mismo efecto, o sea el carbono del carbonilo del aldehído está más protegido que el de las cetonas^{237,238}.

Jackman y Kelly²³⁹ estudiaron el efecto de los grupos metilo en los desplazamientos químicos de protón y carbono-13

AMIDA	COMPUESTO	δ (ppm)
Formamidas	92	158,9
		161,1
	93	160,8
Acetamida	150	169,8
Propionamida	112	173,6
Cloropropionamidas	82	169,4
	149	169,0
	116	169,2
	134	169,2
Clorobutiramidas	83	171,6
	117	171,5
	135	171,3
Clorovaleramidas	84	172,3
	85	172,8
	118	172,5
	136	172,1

Tabla 48. Valores de desplazamiento químico de carbonos carbonílicos en las formamidas y alquilamidas.

de cetonas y alcoholes. La interpretación de los datos obtenidos por RMN de este tipo de análisis debe incluir consideraciones sobre la relación de los efectos electrónicos (inductivo e hiperconjugativo) con las conformaciones de las moléculas y, en el caso de estructuras altamente ramificadas, también con interacciones estéricas. La mayor dificultad en predecir la contribución de los efectos electrónicos aún en el sentido cualitativo radica en la incertidumbre de la dirección del efecto inductivo de un grupo alquilo.

En la teoría electrónica generalmente usada en Química Orgánica al grupo metilo se le ha atribuido siempre un efecto inductivo positivo (+I). La mayoría de los datos sobre los que está basada esta asignación está relacionada a resultados provenientes de estudios de reactividad o termodinámicos en los cuales el grupo alquilo está unido a un átomo de carbono con hibridización sp_2 donde es difícil separar el efecto inductivo del hiperconjugativo. Además, en muchos sistemas donde los grupos alquilo se encuentran cercanos al centro de reacción es dificultoso separar los efectos electrónicos de los esté-

ricos relacionados al reactivo atacante o a la solvatación del sustrato o del producto. En sistemas saturados se ha demostrado^{240,241} que la introducción de sustituyentes alquilo lejos del sitio de reacción está asociada a un efecto de atracción de electrones. También se ha propuesto un efecto -I de grupos alquilo en sistemas saturados a través de un efecto isotópico de deuterio en hidrocarburos²⁴¹. Finalmente, la mayoría de los estudios teóricos sobre la polaridad del enlace C-H, y como consecuencia del signo del efecto inductivo están de acuerdo con estos resultados²⁴³.

La tendencia de los desplazamientos químicos de los carbonos carbonílicos en cetonas acíclicas ha sido considerada por Maciel²⁴⁴ quien señaló que los desplazamientos observados eran consistentes con un aumento en la forma canónica dipolar de la estructura del grupo carbonilo:



Esta interpretación estaría de acuerdo con los datos obser-

vados para los desplazamientos de ^{17}O 245 que corresponden a un aumento de protección a medida que aumenta la alquilación. El efecto inductivo solamente causaría que los desplazamientos químicos de tanto el carbono carbonílico como del átomo de oxígeno, variaran en la misma dirección. Que este resultado no sea el observado indica la existencia de una acción recíproca entre un efecto inductivo $-I$ y un efecto hiperconjugativo positivo mayor $+M$, donde el último aumentaría la densidad electrónica del átomo de oxígeno mientras que probablemente tendría poco efecto sobre el átomo de carbono del carbonilo.

Los desplazamientos químicos de los átomos de carbono carbonílicos disminuyen monótonamente con el aumento de la sustitución en el metilo en la acetona y este hecho está controlado solamente por el efecto inductivo no existiendo evidencia de una hiperconjugación importante.

Por lo anteriormente expuesto es posible explicar el aumento de δ en las señales de los carbonos carbonílicos de las amidas a medida que aumenta la sustitución a través del

efecto inductivo negativo -I proveniente de los grupos alquilo-
los.

El estudio correspondiente al carbono 7 en la vainillil-
formamida (92) corrobora la existencia de los dos isómeros *cis*
y *trans* en esta amida, encontrándose una diferencia de 3,6 ppm
entre los valores de desplazamiento químico del carbono meti-
lénico C₇ en los dos isómeros. La señal que resuena a campos
más altos a $\delta=41,7$ corresponde al isómero *cis* , en tanto que
la otra a campos más bajos a $\delta=45,3$ al *trans* .

Esta asignación se basa en los datos publicados para la
N-metilformamida²⁰³ que fueron establecidos considerando que
los desplazamientos químicos provienen de perturbaciones esté-
ricas al núcleo de carbono y son conocidos como desplazamien-
tos por compresión estérica^{246,247}. El resultado experimental
de la compresión estérica consiste en el corrimiento de las
señales de los carbonos que experimentan la interacción hacia
campos más altos. Por ejemplo, en los metilciclohexanos, los
carbonos del anillo 3 y 5 sufren un desplazamiento hacia cam-
pos más altos de 5 ppm debido a la presencia de un grupo me-

tilo axial en el carbono²⁴⁶.

La evaluación de la compresión estérica se encuentra facilitada en los casos en que las conformaciones pueden ser congeladas y en aquellos en que se puede disponer de compuestos modelos apropiados que permitan la determinación de los desplazamientos químicos de carbono-13 en ausencia de compresión estérica. Las amidas son particularmente adecuadas y de gran interés en la aplicación de este efecto, ya que a la temperatura de observación la rotación alrededor del enlace C-N es lo suficientemente lenta como para congelar los confórmeros y producir resonancias separadas para las señales de los isómeros cisoides y transoides al hidrógeno del formilo.

Mc Farlane²³⁰ atribuye esta diferencia de desplazamiento químico al campo eléctrico asociado al enlace C-O. Las contribuciones más importantes a los desplazamientos químicos intramoleculares provienen de los campos magnético y eléctrico de los grupos o enlaces que tienen una significativa anisotropía²⁴⁸. El primer efecto es bien conocido pero a menudo es difícil distinguirlo del segundo, debido a que para los desplazamientos

químicos de los protones los dos efectos son de magnitud comparable. Así, para la N,N-dimetilformamida, donde el carácter parcial de doble enlace restringe la rotación alrededor del enlace C-N, los cálculos para la contribución de la anisotropía magnética a la diferencia de desplazamiento químico entre los dos grupos metilo dan aproximadamente 0,09 ppm, en tanto que el efecto del campo eléctrico es de aproximadamente 0,07 ppm. Para carbono-13 y otros núcleos pesados los efectos producidos por la anisotropía magnética serían similares para aquellos encontrados con protones mientras que los campos eléctricos pueden producir cambios de un orden de magnitud mayor. De esta forma una comparación de las diferencias de desplazamiento químico de ^1H y ^{13}C puede constituir la base de un método para distinguir los dos efectos.

Efectuando mediciones de constantes de acoplamiento $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ de un enlace y a través de la determinación de los desplazamientos químicos de ^{13}C por doble resonancia magnética heteronuclear Mc Farlane²³⁰ observó que en todas las amidas estudiadas el grupo sustituyente del nitrógeno que se encon-

ba *cis* al carbonilo resonaba a campos más altos que el que estaba *trans* . Este mismo resultado se observa en RMN ^1H en el caso de usar solventes aromáticos¹⁸⁴ .

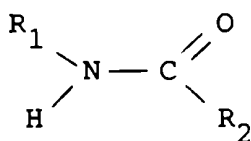
Como ya se discutió en el análisis de los espectros de RMN ^1H en benceno existe una asociación entre la amida y el solvente de manera tal que la anisotropía diamagnética del benceno produce un corrimiento hacia campos más bajos de la resonancia del isómero *cis* relativo al *trans* de aproximadamente 0,2 ppm para ^1H y ^{13}C . Esto es suficiente para invertir la posición de las dos señales en el espectro de RMN ^1H pero no en el de ^{13}C y prueba que los campos magnéticos locales tienen un efecto de magnitud comparable en los desplazamientos químicos de protones y carbono-13.

Mc Farlane²³⁰ considera que la principal contribución a la diferencia de desplazamientos químicos de carbono-13 entre los grupos unidos al nitrógeno en las amidas estudiadas proviene del efecto de un campo eléctrico intramolecular. Este campo también afectará los desplazamientos químicos de los protones pero en menor grado.

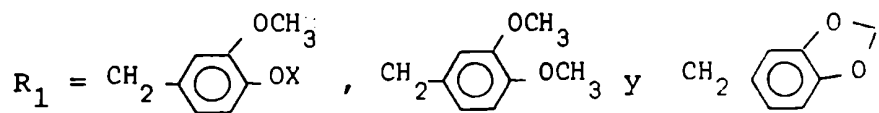
La señal correspondiente al C₇ del metileno unido al nitrógeno en la benciloxivainillilformamida (93) que resuena a $\delta=41,9$ indica la presencia de un solo isómero asignándose esta señal al conformero *cis*.

El resto de las carboxamidas (112), (150), (82), (83), (84), (149), (85), (116), (117), (118), (134), (135) y (136) registradas muestran la señal correspondiente al carbono 7 a un valor de δ aproximado de 43 ppm oscilando entre 43,1 y 43,7.

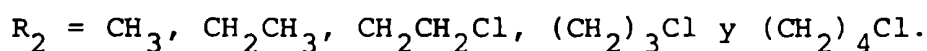
Por los datos correspondientes a los espectros de RMN ¹H y considerando la literatura consultada^{203,230} es posible asignar esta señal al isómero *trans*, como aparece en la fórmula (184):



184



X: H, Bc y Ac



La señal correspondiente al carbono del grupo metoxilo aparece en la zona de $\delta=55$ oscilando entre 55,4 y 55,9. Como en el caso de los aldehídos y oximas ya considerados este valor indica una conformación planar a) de acuerdo a la figura 6.

Las señales correspondientes a los carbonos aromáticos se analizarán posteriormente en la sección correspondiente a aminas estableciendo comparaciones entre los valores obtenidos para ambos tipos de compuestos.

Los sustituyentes en el átomo de nitrógeno: metilo en (150) y etilo en (112) muestran valores de desplazamiento químico concordantes con los datos extraídos de tables empíricas^{139,208,209} observándose corrimientos en los desplazamientos químicos esperados por efecto del sustituyente, carbonilo en este caso, y al variar la distancia del grupo alquilo con respecto al mismo.

Las señales correspondientes al grupo bencilo no requieren ningún comentario ya que no se registraron variaciones con respecto a los compuestos analizados anteriormente.

Finalmente, para las carboxamidas, se analizarán las señales correspondientes a las cadenas laterales que contienen un átomo de cloro en su extremo.

Debido a la falta de bibliografía sobre RMN ^{13}C de cloroamidas se asignaron los valores de desplazamiento químico por comparación con los publicados para monocloroésteres²⁴⁹.

A raíz de haberse registrado el espectro de RMN ^{13}C de la vainillilpropionamida (112) se utilizaron los datos de desplazamiento químico correspondientes a los carbonos del grupo etilo del mismo para compararlos con los obtenidos en la 3-cloro-N-vainillilpropionamida (82). Por diferencia de los desplazamientos químicos de los grupos correspondientes entre (82) y (112) se obtuvieron los efectos α y β que son consecuencia de la presencia del átomo de cloro sobre los carbonos sp_3 de la cadena lateral. Estos efectos α y β y su comparación con los obtenidos para monocloroésteres²⁴⁹ están presentados en la tabla 49.

De la observación de la mencionada tabla se deduce la aplicación de los datos de monocloroésteres al estudio de los

	EFECTO (ppm)	
	α	β
82 - 112	30,6	9,3
Monocloroésteres	30,7	9,3

Tabla 49. Efectos α y β en cloroamidas y monocloroésteres.

valores de desplazamiento químico de ^{13}C de las amidas preparadas en este trabajo.

Estos efectos de desprotección α y β están de acuerdo con los resultados observados por varios grupos de investigadores que se dedicaron a estudiar la influencia de los átomos de halógeno sobre el desplazamiento químico a lo largo de una cadena hidrocarbonada^{153,250-252}. La comparación de los datos de desplazamiento químico de los compuestos clorados con los de los correspondientes alcanos muestra que los efectos debidos a la sustitución por el átomo de halógeno son razonable-

mente constantes para sistemas conteniendo tres carbonos o más, siendo más dispersos en los derivados etilo y metilo.

Tanto Spiesecke y Schneider¹⁵³ como Miyazima y Takahashi²⁵⁰ coincidieron en que el cloro desprotege notablemente los carbonos α y β . El efecto α se correlaciona perfectamente con las electronegatividades de los halógenos²⁵³ en las que el cloro muestra mayor efecto desprotector que el bromo y el yodo²⁵⁴.

Con respecto al efecto β se observó que es casi el mismo para los tres halógenos. Aunque es de esperar que los sustituyentes fuertemente polares afecten las distribuciones electrónicas a través de dos enlaces σ en una cadena saturada, parece claro que la polarización inductiva no puede ser la causa más importante de estos efectos β debido a que hay muy poca diferencia entre los resultados obtenidos para los tres halógenos aunque sus electronegatividades difieren apreciablemente. Por otra parte, se observa que el átomo de yodo que es el menos electronegativo es el que exhibe el mayor efecto. Evidentemente existen otros factores que contribuyen de manera significativa al efecto β .

Una interpretación diferente y más novedosa fue aportada por Beierbeck y Saunders^{255,256} considerando interacciones *gauche* entre hidrógenos, carbonos u otros sustituyentes en el carbono en cuestión y carbonos o sustituyentes en posición β como se puede observar en la figura 7.

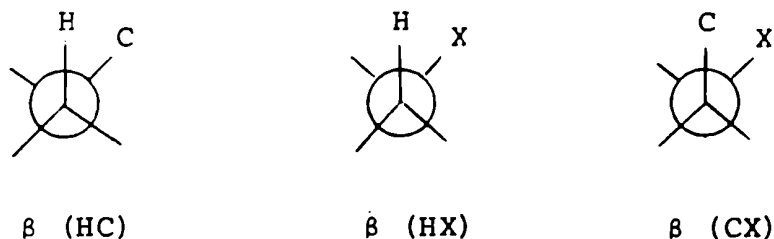
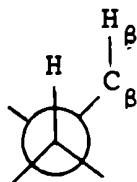


Figura 7. Algunos efectos β según Beierbeck y Saunders^{255,256}

En trabajos posteriores²⁵⁷ los mismos autores adjudicaron el efecto β (HC) a una interacción *syn*-1,3-diaxial entre el hidrógeno del carbono observado y un hidrógeno sobre el carbono β :



Teniendo en cuenta estas consideraciones determinaron los valores numéricos para el efecto β ²⁵⁸ en sistemas de anillos de seis miembros en conformación *silla*. Paralelamente, Subbotin y Sergeyev²⁵⁹ informaron un valor de 9,68 ppm para el efecto β en clorociclohexanos. La diferencia existente entre este valor y, tanto el informado para monocloroésteres²⁴⁹ como el registrado para cloroamidas en este trabajo, podría deberse a la influencia del grupo carbonilo así como también al hecho de que las cloroamidas estudiadas son acíclicas y los datos aportados para este tipo de efectos corresponden a compuestos cíclicos.

Con respecto al efecto γ , si bien originariamente Stothers²⁵⁴ y Cheney y Grant²⁶⁰ lo adjudicaban a las interacciones de no unión entre el átomo de halógeno y los hidrógenos unidos al carbono γ , atribuyendo el efecto a la presencia del sustituyente, Beierbeck y Saunders²⁵⁷ demostraron, basados en numerosas observaciones, que el efecto γ se debía a la eliminación del efecto β debido al reemplazo del hidrógeno del carbono β . Esto explicaría la independencia del efecto de la naturaleza

del grupo sustituyente en γ , siendo por ejemplo en el caso de los halógenos muy semejante entre sí a pesar de las diferencias de electronegatividad.





El valor del efecto γ en monocloroésteres es de $-4,7$ ppm asignándose la señal a $\delta=29,1$; $28,3$ y $28,0$ al carbono que se encuentra en esta posición (C_{12}) en la 4-cloro-N-vainillilbutiramida (83), 4-cloro-N-piperonilbutiramida (117) y 4-cloro-N-veratrilbutiramida (135) respectivamente.

La señal correspondiente a los carbonos 12 y 13 en las clorovaleramidas (84), (118) y (136) fue asignada como en los casos anteriores obteniéndose buena concordancia con los ya publicados en literatura^{139,249}.

La asignación de las señales pertenecientes a los carbonos de la p-toluensulfonamida (87) no presentó mayores dificultades ya que los datos extraídos del espectro mostraron buena coincidencia con los encontrados en tablas empíricas^{139,208} y en trabajos relacionados a este tipo de compuestos²⁶¹.

Análisis de los datos espectroscópicos obtenidos
para las aminas preparadas en este trabajo.

Tabla 50. Espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (56), (86), (113) y (131) descriptos en la figura 5. Solvente: (56), (113) y (131): 20% $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, (86): DMSO-d_6

CARBONO	56	86	113 113 131
1	125,9	128,7	127,2 126,2
2	114,1	113,1*	109,7 112,9*
3	146,4	147,4	148,3 148,9
4	148,1	148,7	148,5 149,3
5	116,7	113,2*	110,1 112,6*
6	123,1	121,1	124,0 122,8
7	44,1	43,7	44,1 43,8
8 (OCH_3)	56,8	55,5	- 56,5
(OCH_2O)	-	-	102,3 -
9 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	-	69,7	- -
10: 	-	136,7	- -
11: 	-	127,3	- -
12: 	-	128,1	- -
13: 	-	127,4	- -

*: intercambiables.

Tabla 51. Espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (96), (100), (104) y (108) descritos en la figura 5 .
 Solvente: (96), (100) y (108): 10% $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, (104): CD_3OD .





CARBONO	96	100	104	108
1	131,3	131,2	131,4	131,4
2	112,7	112,5	113,8	112,7
3	144,8	144,8	147,1	145,0
4	148,1	147,8	150,9	147,0
5	114,6	116,1	114,4	116,2
6	121,2	121,0	120,4	121,4
7	43,7	43,6	43,3	43,5
8 (OCH_3)	56,8	56,6	56,9	56,8
9 (C=O)	171,0	174,5	174,5	175,5
10 (COCH_2)	30,7	33,1	34,8	34,2
11 (CH_2N)	54,5	57,7	56,8	57,0
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	21,2	23,1	23,2
13 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	24,4	24,2
14 (NCH_3)	43,7	43,5	43,6	43,8
17 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	-	-	71,1	-
18: 	-	-	135,8	-
19: 	-	-	127,2	-
20: 	-	-	128,5	-
21: 	-	-	127,8	-

Tabla 51. Espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (119), (123), (127), (137), (141) y (145) descriptos en la figura 5. Solvente: (119): 10% $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, (123), (127), (137), (141) y (145): CD_3OD .

CARBONO	119	123	127	137	141	145
1	131,3	132,9	132,4	131,7	132,5	132,0
2	108,3	108,3	108,2	112,3	112,4 [*]	112,9
3	147,4	147,3	147,4	149,0	148,7	149,0
4	148,4	148,3	148,4	149,7	149,8	149,3
5	108,5	108,4	108,4	112,3	112,5 [*]	112,9
6	121,3	121,3	121,5	120,6	121,0	121,1
7	43,4	42,9	42,8	43,3	43,2	43,4
8 (OCH_3)	-	-	-	54,5	55,9	56,0
(OCH_2O)	101,5	101,6	101,6	-	-	-
9 ($\text{C}=\text{O}$)	170,5	173,2	174,9	170,4	172,5	174,8
10 (COCH_2)	30,0	33,0	34,9	30,2	32,3	34,8
11 (CH_2N)	54,6	58,1	57,7	54,5	58,2	58,0
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	21,0	23,0	-	21,5	23,3
13 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	24,3	-	-	24,2
14 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$)	43,0	43,4	43,7	43,0	43,6	43,8

Tabla 52. Espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (97), (101), (105) y (109) descriptos en las figura 5. Solvente: (97), (105) y (109) : 10% $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, (105): CD_3OD .





CARBONO	97	101	105	109
1	128,1	132,0	131,3	131,6
2	112,7	113,3	113,7	112,5
3	145,8	145,0	147,2	146,0
4	146,9	147,9	150,7	147,2
5	114,7	116,2	114,3	115,8
6	128,1	121,8	120,2	121,3
7	43,7	44,2	43,5	43,4
8 (OCH_3)	56,9	55,9	56,8	56,6
9 (C=O)	169,4	172,0	174,8	175,0
10 (COCH_2)	30,3	33,1	32,9	33,1
11 (CH_2N)	43,1	48,3	47,8	48,5
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	21,6	22,8	22,7
13 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	24,1	24,5
14 (NCH_2CH_3)	48,4	47,6	47,6	47,5
15 (NCH_2CH_3)	9,1	9,1	9,2	9,4
17 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	-	-	71,0	-
18: 	-	-	136,0	-
19: 	-	-	127,4	-
20: 	-	-	128,6	-
21: 	-	-	127,6	-

Tabla 52. Espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (120), (124), (128), (138), (142) y (146) descriptos en la figura 5. Solvente: (120) y (138): 10% $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, (124), (128), (142) y (146): CD_3OD . *: intercambiables.

CARBONO	120	124	128	138	142	146
1	132,5	135,5	134,2	131,5	132,3	132,5
2	108,9	108,8	108,6	112,0*	113,0	112,6*
3	146,8	147,8	147,7	148,1	148,6	149,1
4	147,6	148,8	148,6	148,8	149,3	149,5
5	109,3	108,9	108,5	112,4*	113,0	112,7*
6	121,7	121,8	121,7	121,0	121,2	121,1
7	43,8	43,8	43,0	43,7 43,8	43,5	43,6
8 (OCH_3)	-	-	-	56,4	56,5	56,7
(OCH_2O)	101,9	102,0	101,8	-	-	-
9 (C=O)	171,0	173,8	174,1	171,7 171,8	173,0	174,7
10 (COCH_2)	30,4	33,5	35,0	30,5	34,0	35,5
11 (CH_2N)	48,5	48,4	48,5	48,5	48,4	48,7
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	20,8	22,9	-	20,9	22,8
13 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	24,2	-	-	24,5
14 (NCH_2)	48,4	47,9	47,8	48,5	47,6	47,9
15 (NCH_2CH_3)	9,1	9,2	9,3	9,2	9,3	9,5

Tabla 53. Espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (98), (102) (106) y (110) descriptos en la figura 5. Solvente: (98), (102) y (110): $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, (106): CD_3OD .





CARBONO	98	102	106	110
1	131,3	131,0	131,0	131,8
2	113,0	114,0	115,9	112,6
3	145,0	146,6	148,3	146,1
4	148,2	148,4	149,9	147,3
5	116,5	116,7	116,0	105,4
6	121,4	121,1	121,4	121,0
7	43,9	44,0	43,7	45,5
8 (OCH_3)	57,1	54,5	55,9	56,1
9 ($\text{C}=\text{O}$)	171,0	171,9	174,7	174,9
10 (COCH_2)	32,3	31,6	34,0	34,1
11 (CH_2N)	43,8	49,2	45,7	45,5
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	21,3	23,2	23,7
13 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	24,3	24,2
14 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$)	47,8	47,7	50,1	50,2
15 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$)	19,2	19,3	19,0	19,1
17 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	-	-	71,2	-
18: 	-	-	134,5	-
19: 	-	-	127,5	-
20: 	-	-	128,8	-
21: 	-	-	127,7	-

Tabla 53. Espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (121), (125), (129), (139), (143) y (147) descriptos en la figura 5. Solvente: (121): 10% $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, (125), (129), (139), (143) y (147): CD_3OD . *: intercambiables.

CARBONO	121	125	129	139	143	147
1	132,4	130,5	132,0	131,4	132,4	132,8
2	108,7	108,8	108,7	112,1*	113,3*	114,0
3	146,8	148,8	147,4	148,2	148,7	149,5
4	147,8	148,9	148,5	148,7	149,2	149,9
5	109,1	108,6	108,5	112,7*	113,5*	114,0
6	121,6	121,0	121,6	121,1	121,3	121,2
7	43,6	43,5	42,9	43,0	43,3	43,5
8 (OCH_3)	-	-	-	56,7	56,0	56,1
(OCH_2O)	101,8	102,0	101,6	-	-	-
9 ($\text{C}=\text{O}$)	171,9	173,5	174,3	172,0	172,9	174,2
10 (COCH_2)	32,1	30,0	34,9	33,0	32,9	34,0
11 (CH_2N)	41,4	45,7	45,6	41,3	45,4	46,0
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	20,3	23,1	-	20,4	23,5
13 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	24,4	-	-	24,3
14 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$)	51,7	50,8	50,9	50,9	51,0	51,1
15 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$)	19,2	18,6	18,9	18,9	19,0	19,0

Tabla 54. Espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (99), (103) (107) y (111) descriptos en la figura 5. Solvente: (99) y (103) 10% $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, (107) y (111): CD_3OD .











CARBONO	99	103	107	111
1	131,0	132,3	132,0	129,1
2	112,7	113,9	114,8	112,5
3	144,7	146,4	148,2	146,4
4	148,1	143,4	149,9	148,2
5	116,1	116,6	116,1	115,6
6	121,2	123,1	121,5	121,2
7	43,7	45,6	44,0	44,5
8 (OCH_3)	54,2	54,2	56,3	56,2
9 ($\text{C}=\text{O}$)	171,8	171,5	174,5	174,9
10 (COCH_2)	30,6	30,6	34,6	34,5
11 (CH_2N)	53,3	54,2	53,4	53,5
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	20,6	22,9	23,0
13 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	23,9	23,8
14: 	56,7	56,9	56,9	56,8
15: 	23,5	23,8	23,7	23,9
16: 	21,7	22,1	21,9	22,2
17 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)	-	-	71,0	-
18: 	-	-	135,0	-
19: 	-	-	127,5	-
20: 	-	-	128,8	-
21: 	-	-	127,8	-

Tabla 54. Espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (122), (126), (130), (140), (144) y (148) descriptos en la figura 5. Solvente: (122) y (140): 10% $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, (126), (130), (144) y (148) : CD_3OD .

CARBONO	122	126	130	140	144	148
1	132,3	132,9	133,2	131,6	132,0	131,9
2	108,5	108,6	108,4	112,1	113,0	113,2
3	146,7	147,3	147,3	148,1	148,5	148,4
4	147,7	148,3	148,3	148,8	149,0	148,9
5	103,9	108,5	108,3	112,6	113,5	113,2
6	121,5	121,4	121,3	121,1	121,0	121,4
7	43,5	43,5	43,2	43,7	43,5	43,3
8 (OCH_3)	-	-	-	56,6	56,5	56,2
(OCH_2O)	101,6	101,8	101,6	-	-	-
9 ($\text{C}=\text{O}$)	171,5	173,7	174,1	171,8	172,9	174,3
10 (COCH_2)	30,4	33,2	35,2	30,8	33,1	34,9
11 (CH_2N)	53,1	53,6	53,6	53,4	53,7	53,6
12 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	20,7	23,1	-	21,0	23,2
13 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-	-	23,7	-	-	23,9
14: 	53,8	56,9	57,1	54,1	56,3	57,0
15: 	23,4	23,6	23,6	23,7	23,8	23,7
16: 	21,6	22,2	22,1	22,4	22,0	22,4

II. 3. Análisis de los datos espectroscópicos obtenidos
para las aminas preparadas en este trabajo.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica de hidrocarburos funcionalizados sólo proveen información acerca de los protones que se encuentran en los carbonos adyacentes al grupo funcional. En contraste, el efecto de un sustituyente sobre los carbonos constituyentes de una cadena puede ser fácilmente medible por resonancia magnética nuclear de carbono-13 aún en la posición δ .

El trabajo de Grant y Paul²⁶², que luego fue enriquecido por Lindeman y Adams²⁶³ demostró cómo se podían predecir con éxito los desplazamientos químicos de los distintos carbonos de los hidrocarburos saturados haciendo uso de un esquema de parametrización lineal.

Posteriormente diversos grupos de investigadores demostraron que estos datos obtenidos para hidrocarburos son aplicables para calcular desplazamientos químicos en aminas por reemplazo de un metileno o metino por el grupo nitrógeno y apli-

cando parámetros empíricos adecuados que tengan en cuenta el efecto del grupo sustituyente.

Así, por ejemplo, la introducción de un grupo amino en la posición 1 del pentano produce los siguientes corrimientos en ppm en los desplazamientos químicos de ^{13}C con relación al pentano:

$$C_{\alpha} = +28,8$$

$$C_{\beta} = +11,7$$

$$C_{\gamma} = -4,8$$

$$C_{\delta} = +0,5$$

Como en otras oportunidades α corresponde al carbono unido al nitrógeno, β al que está separado por dos enlaces, γ por tres, etc. y los signos positivos en los corrimientos indican desplazamientos hacia campos más bajos.

Considerando esta sensibilidad a la sustitución y el hecho de que los efectos de los sustituyentes sean aproximadamente aditivos en los espectros de ^{13}C 212,237, Eggert y

Djerassi²⁶⁴ establecieron una fórmula de correlación, luego utilizada y modificada por varios equipos de investigadores²⁶⁵⁻²⁶⁸, capaz de predecir los desplazamientos químicos de carbonos de aminas alifáticas acíclicas con una exactitud de aproximadamente 1 a 2 ppm en un rango total de 100 ppm.

Como se desprende de lo observado en los valores de los parámetros α , β , γ y δ para el sustituyente NH_2 en el ejemplo del pentano, la presencia del grupo amino ejerce un efecto desprotector sobre la resonancia de los carbonos α y β y protector sobre los que se encuentran en posición γ . No se observa una influencia muy significativa para carbonos más alejados del sustituyente^{209,269}. El corrimiento hacia campos más altos de la señal del carbono γ puede parecer extraño a primera vista pero, como ya se discutió en el caso de las cloroamidas, es un hecho común en sistemas tanto cíclicos como acíclicos cuando se introduce un grupo metilo o un sustituyente más polar en una cadena hidrocarbonada.

Los desplazamientos químicos de RMN ^{13}C de las aminas alifáticas pueden predecirse con exactitud considerando que un

grupo metileno ha sido reemplazado por una función amina. Se han publicado varios trabajos sobre piperidinas²⁷⁰⁻²⁷⁶, y sobre muchos sistemas complejos tales como alcaloides²⁷⁷⁻²⁷⁹ y estudios sobre la conformación preferida del par de electrones no compartido del nitrógeno en moléculas azabíciclicas²⁸⁰.

Nuevamente con el fin de facilitar el análisis de los datos obtenidos en los espectros de RMN ^{13}C de las cuarenta y cuatro aminas preparadas en este trabajo, serán divididas en los mismos grupos que en el análisis de RMN ^1H .

1) Bencilaminas:

vainillilamina (56)
benciloxivainillilamina (86)
piperonilamina (113)
veratrilamina (131)

2) Dimetilaminas:

(3-N,N-dimetilamino)-N-vainillilpropionamida (96)
(4-N,N-dimetilamino)-N-vainillilbutiramida (100)
(5-N,N-dimetilamino)-N-benciloxivainillilvaleramida (104)
(5-N,N-dimetilamino)-N-vainillilvaleramida (108)

(3-N,N-dimetilamino)-N-piperonilpropionamida (119)
(4-N,N-dimetilamino)-N-piperonilbutiramida (123)
(5-N,N-dimetilamino)-N-piperonilvaleramida (127)
(3-N,N-dimetilamino)-N-veratrilpropionamida (137)
(4-N,N-dimetilamino)-N-veratrilbutiramida (141)
(5-N,N-dimetilamino)-N-veratrilvaleramida (145)

3) Dietilaminas:

(3-N,N-dietilamino)-N-vainillilpropionamida (97)
(4-N,N-dietilamino)-N-vainillilbutiramida (101)
(5-N,N-dietilamino)-N-benciloxivainillilvaleramida (105)
(5-N,N-dietilamino)-N-vainillilvaleramida (109)
(3-N,N-dietilamino)-N-piperonilpropionamida (120)
(4-N,N-dietilamino)-N-piperonilbutiramida (124)
(5-N,N-dietilamino)-N-piperonilvaleramida (128)
(3-N,N-dietilamino)-N-veratrilpropionamida (138)
(4-N,N-dietilamino)-N-veratrilbutiramida (142)
(5-N,N-dietilamino)-N-veratrilvaleramida (146)

4) Isopropilaminas:

(3-N-isopropilamino)-N-vainillilpropionamida (98)
(4-N-isopropilamino)-N-vainillilbutiramida (102)
(5-N-isopropilamino)-N-benciloxivainillilvaleramida (106)

(5-N-isopropilamino)-N-vainillilvaleramida (110)
(3-N-isopropilamino)-N-piperonilpropionamida (121)
(4-N-isopropilamino)-N-piperonilbutiramida (125)
(5-N-isopropilamino)-N-piperonilvaleramida (129)
(3-N-isopropilamino)-N-veratrilpropionamida (139)
(4-N-isopropilamino)-N-veratrilbutiramida (143)
(5-N-isopropilamino)-N-veratrilvaleramida (147)

5) Piperidinas:

(3-N-piperidinilamino)-N-vainillilpropionamida (99)
(4-N-piperidinilamino)-N-vainillilbutiramida (103)
(5-N-piperidinilamino)-N-benciloxivainillilvaleramida (107)
(5-N-piperidinilamino)-N-vainillilvaleramida (111)
(3-N-piperidinilamino)-N-piperonilpropionamida (122)
(4-N-piperidinilamino)-N-piperonilbutiramida (126)
(5-N-piperidinilamino)-N-piperonilvaleramida (130)
(3-N-piperidinilamino)-N-veratrilpropionamida (140)
(4-N-piperidinilamino)-N-veratrilbutiramida (144)
(5-N-piperidinilamino)-N-veratrilvaleramida (148)

En todas las aminas estudiadas, tanto la señal correspondiente al carbono del metilo del grupo metoxilo C_8 como la del car-

bono metilénico del metilendioxi en los derivados de piperonil C_8 aparecieron siempre en las mismas zonas de desplazamiento químico a $\bar{\delta}=56,1 \pm 1,6$ (31 datos) y $\bar{\delta}=101,7 \pm 0,6$ (13 datos).

Para el caso de las aminas que contienen un grupo benciloxi las señales correspondientes tanto al carbono del metileno como a los aromáticos no variaron mayormente su desplazamiento químico con respecto a los compuestos analizados anteriormente siendo sus valores en promedio los que se presentan en la tabla 55.

CARBONO	$\bar{\delta}$
CH_2	$70,8 \pm 1,1$
1	$135,6 \pm 1,1$
2	$127,4 \pm 0,2$
3	$128,6 \pm 0,5$
4	$127,7 \pm 0,3$

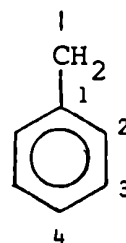


Tabla 55. Desplazamientos químicos promedio del carbono metilénico y carbonos aromáticos del grupo bencilo.

Habiéndose presentado los datos correspondientes a las señales de los grupos sustituyentes que son comunes a distintos tipos de aminas se analizarán a continuación los resultados particulares de cada grupo, resultantes de la presencia de diversos grupos amino y posteriormente la posición relativa de los carbonos aromáticos en los diferentes compuestos.

1) Bencilaminas

En la tabla 50 se presentan los datos de desplazamiento químico obtenidos en los espectros de RMN ^{13}C de los compuestos (56), (86), (113) y (131) pertenecientes al grupo 1. Las asignaciones de los desplazamientos químicos se efectuaron a través de cálculos utilizando datos de tablas empíricas^{139,208} y por comparación con datos extraídos de espectros de RMN ^{13}C de compuestos estructuralmente relacionados^{266,281}.

La señal correspondiente al C_7 , metileno entre el grupo amino y el fenilo, a $\delta=43,9 \pm 0,2$ es coincidente con el dato obtenido para bencilaminas en literatura²⁶⁶. Debido a

que las aminas estudiadas se encuentran como clorhidratos, en la señal mencionada está incluido un desplazamiento hacia campos más altos de 1,5 ppm en promedio con respecto a la señal de la base libre, atribuido este corrimiento a un efecto de protonación del nitrógeno que se manifiesta en el carbono α ²⁸².

Es interesante observar el corrimiento en el desplazamiento químico del carbono 7 al pasar de los aldehídos a las aminas a través de las oximas, tal como se presenta en la figura 8 para cada una de las series.

La hibridización de un carbono determina en gran parte el rango de desplazamiento químico en el cual resuena su señal de ^{13}C . Los carbonos sp_3 resuenan en la zona de campos más altos seguidos por los carbonos sp , mientras que los centros con hibridización sp_2 se desplazan a campos bajos bastante lejanos de los otros dos. Así es como las resonancias de los carbonos sp_3 se encuentran entre -20 y 100 ppm con respecto al tetrametilsilano en tanto que las señales a campos bajos de los carbonos sp_2 se presentan a δ entre 120 y 240

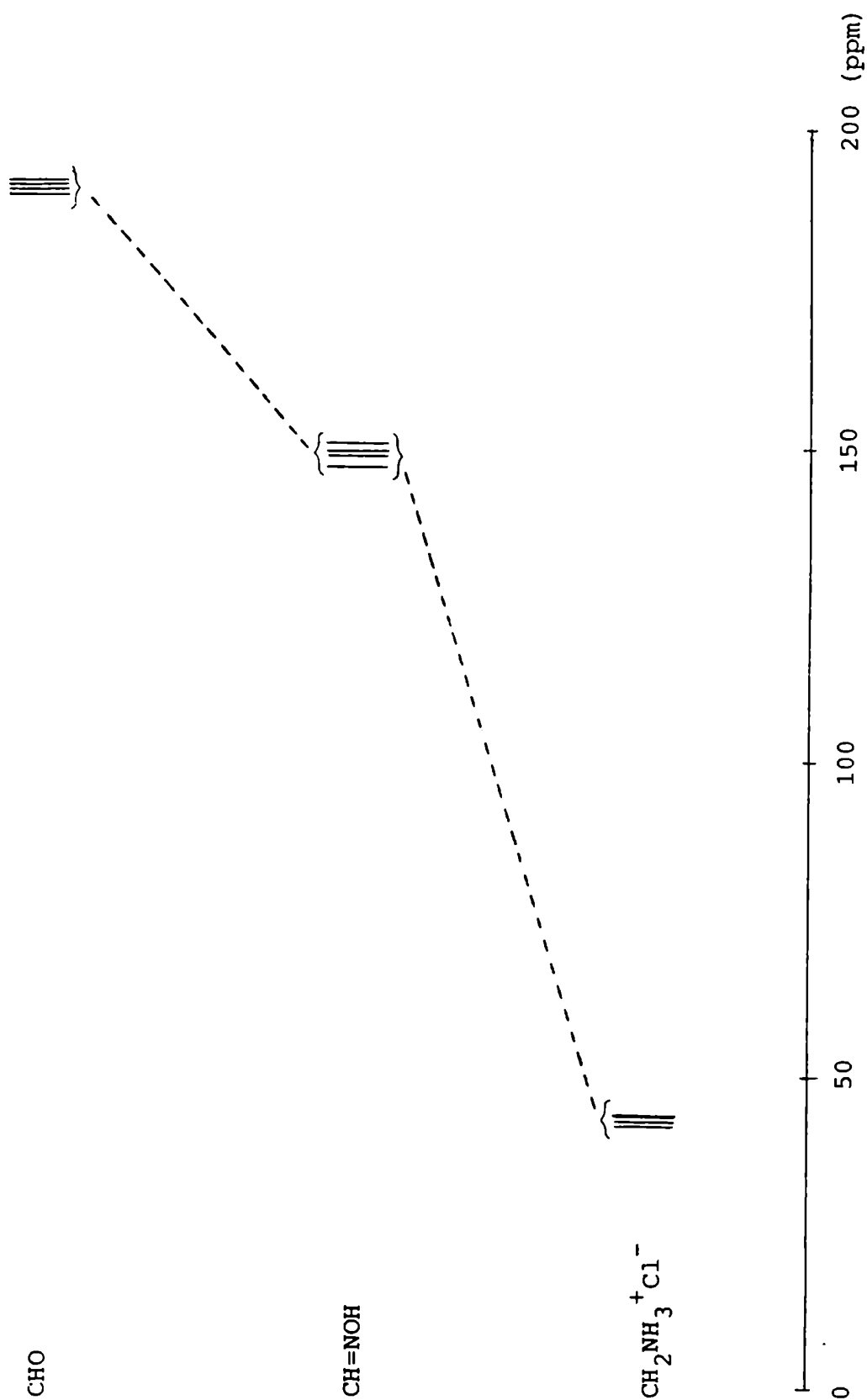


Figura 8. Representación esquemática del corrimiento de la señal de C_7 al pasar de aldehídos a oximas y a aminas para las cuatro series de compuestos de acuerdo a los datos de las tablas 40,41 y 50.

ppm. Esto explicaría la notable diferencia de desplazamientos químicos en el carbono 7 entre aldehídos y oximas, y aminas. Con respecto a la diferencia en el δ de C_7 entre aldehídos y oximas en que los dos carbonos están igualmente hibridizados, se podría atribuir a un menor efecto desprotector del nitrógeno con respecto al oxígeno a causa de su menor electronegatividad.

2) Dimetilaminas

Sarneski y col.²⁶⁵ determinaron los desplazamientos químicos de ^{13}C de 179 carbonos pertenecientes a distintas aminas alifáticas primarias, secundarias y terciarias en solución acuosa. El análisis por regresión lineal de estos datos dio lugar a una relación simple, la ecuación A, que permite predecir los desplazamientos químicos de ^{13}C para la base libre con relación al tetrametilsilano con una desviación estándar de 1,06 ppm.

$$\delta^C = \delta_{alc.}^{13C} \times H + N_i \quad \text{ecuación } \underline{A}$$

En esta ecuación, δ_{alc}^{13C} es el desplazamiento químico de ^{13}C del hidrocarburo apropiado, que se obtiene reemplazando el nitrógeno por un CH, calculado de acuerdo a las constantes de Lindeman y Adams²⁶³ que figuran en la ecuación B:

$$\delta_{alc}^{13C} = B_s + n_2 A_{s2} + n_3 A_{s3} + n_4 A_{s4} + n_\gamma \gamma_s + n_\delta \delta_s$$

En la ecuación precedente, s es el número de grupos sobre el carbono de interés, n_2 el número de grupos α secundarios, n_3 el número de grupos α terciarios, n_4 el número de grupos α cuaternarios, n_γ el número de grupos γ y n_δ el número de grupos δ . H es un factor de atenuación igual a 0,932 y N_i son constantes que tienen en cuenta el número de enlaces i presentes entre el carbono y el nitrógeno.

En la tabla 56 se presentan los parámetros de desplazamientos químicos de ^{13}C para hidrocarburos²⁶³ y monoaminas saturadas²⁶⁵. Utilizando los parámetros de esta tabla y las ecuaciones A y B se pueden calcular los desplazamientos químicos de ^{13}C de monoaminas alifáticas tanto primarias, secundarias y terciarias con sólo 5 parámetros extras a los expuestos por Lindeman

s	B _s	A _{s2}	A _{s3}	A _{s4}	γ _s	δ _s	N _i
1	6,80	9,56	17,83	25,48	-2,99	0,49	N = 22,58
2	15,34	9,75	16,70	21,43	-2,69	0,25	N = 2,02
3	23,46	6,60	11,14	14,70	-2,07	-	N = 0,20
4	27,77	2,26	3,96	7,35	0,68	-	N = 1,63
H = 0,932							

Tabla 56. Parámetros de desplazamiento químico de ^{13}C para hidrocarburos²⁶³ y monoaminas saturadas²⁶⁵.

y Adams²⁶³ para el cálculo de desplazamientos químicos de hidrocarburos. Eggert y Djérassi lograron resultados similares para los desplazamientos químicos de ^{13}C de 103 aminas pero haciendo uso de 18 parámetros agregados a las constantes de Lindeman y Adams.

Los datos de desplazamientos químicos de las dimetilaminas (96), (100), (104), (108), (123), (127), (137), (141) y (145) están presentados en la tabla 51. Todas las aminas se encuentran como

sales formando clorhidratos. La señal correspondiente al carbono del metilo C_{14} de las dimetilaminas consideradas se encuentra a $\delta = 45,3 \pm 0,3$ (10 datos). El valor de δ calculado para esta señal utilizando las ecuación A y B y la tabla 56 dio como resultado 43,8.

La otra señal de carbono que se encuentra en posición α con respecto al átomo de nitrógeno es la del metileno C_{12} . Los datos obtenidos experimentalmente son más dispersos que en el caso de C_{14} del metilo ya que varía la longitud de la cadena de dos a cuatro metilenos siendo probable que el desplazamiento químico se vea afectado con la mayor o menor distancia del metileno en cuestión al grupo amida, y el número de metilenos que lo rodean.

Para las propionamidas el δ oscila entre 54,5 y 54,6, y entre 57,0 y 58,0 para las butiramidas y valeramidas respectivamente. Los datos siguen estando de acuerdo con los de literatura^{139,208}, aunque con mayor diferencia debido a que los patrones usados son monoaminas saturadas siendo los δ calculados por el método de Sarneski y col.²⁶⁵: 54,1 para las N,N-di-

metiletilaminas, y 59,5 para las de número de metilenos mayor.

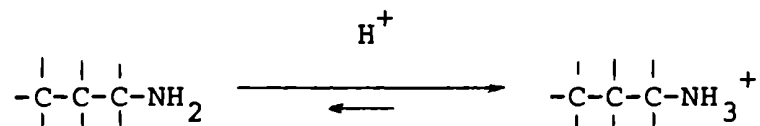
El corrimiento de las señales de los carbonos α al nitrógeno hacia campos más bajos con respecto al de un hidrocarburo conocido como desplazamiento α , tiene su origen en efectos inductivos^{153,283}, dependiendo primariamente de las electronegatividades de los sustituyentes. La representación gráfica de los parámetros de desplazamiento α en función de la electronegatividad muestra una recta en la que la resonancia de la posición α se desplaza hacia campos más bajos a medida que aumenta la electronegatividad del sustituyente. Por otra parte, también es posible representar la variación del parámetro de desplazamiento α con respecto al cambio de carga en el átomo de carbono en esa posición con relación al hidrocarburo base. En este caso se obtiene también una recta con pendiente negativa que demuestra la disminución del desplazamiento químico con el incremento en la variación de carga en el átomo en cuestión.

La posición de la señal del carbono β al nitrógeno varía fuertemente entre las propionamidas por una parte, C_{10} : $\delta \approx 30$

y las butiramidas y valeramidas por otra, C_{12} : $\delta \approx 21$ y C_{13} : $\delta \approx 24$, respectivamente. En el primer caso este carbono se encuentra adyacente al grupo CONH de la amida y, a raíz del efecto α que sufre por acción de este grupo, resuena aproximadamente 10 ppm a campos más bajos que en las cadenas de 3 y 4 metilenos de las butiramidas y valeramidas.

El incremento provocado por el sustituyente CONH con respecto al alcano a una distancia de un enlace es de 22 ppm en tanto que el del NR_2 en β es de 5 ppm.

Es interesante considerar el efecto observado en el desplazamiento químico de las señales de los carbonos en posición β con respecto al nitrógeno como consecuencia de la protonación del grupo amino. Como se representa en la siguiente ecuación:



$$\Delta\alpha \approx -1,5 \text{ ppm}$$

$$\Delta\beta \approx -5,5 \text{ ppm}$$

$$\Delta\gamma \approx -0,5 \text{ ppm}$$

la protonación de las aminas causa un considerable corrimiento de las señales a campos más altos siendo mayor este valor en el C_β . Los diferentes grupos de investigadores ofrecen diferentes interpretaciones de este efecto.

Horsley y Sternlicht²⁸⁴ consideran que el pequeño valor de 1,5 ppm implicaría que la introducción de una carga positiva +1 por protonación del grupo amino sería relativamente ineficiente con respecto al cambio en la densidad de carga en el carbono en cuestión. Los desplazamientos observados con el pH sugieren que la densidad de carga de todos los carbonos se encuentra en dirección opuesta de lo que se esperaría en el caso de aplicar un modelo inductivo exclusivamente. Por ejemplo, a partir de este modelo se podría concluir que el grupo amino cargado positivamente atraería la carga electrónica del carbono vecino, el cual a su vez haría lo propio de los hidrógenos de los carbonos unidos a él. Probablemente, la inducción primaria de carga $C \rightarrow N$ dominaría la suma total de las inducciones secundarias $H \rightarrow C-N$ o $C \rightarrow C-N$ y todos los núcleos mostrarían un incremento de la densidad de carga positiva. Esto trae-

ría como consecuencia un desplazamiento hacia campos más bajos de todas las resonancias en los espectros de ambos núcleos ^{13}C y ^1H correspondiente a una disminución de la protección. Sin embargo, se observa lo contrario, o sea corrimientos a campos más altos.

El estudio de las constantes de acoplamiento $^{13}\text{C-H}$ mostró incrementos para los carbonos α y β a causa de la protonación. A pesar de que Schoolery²⁸⁵ considera que variaciones en las constantes de acoplamiento indican cambios en la hibridización del enlace, Horsley y Sternlicht no adjudican a un cambio de hibridización los desplazamientos observados, ya que efectuando estudios de este tipo con aminoácidos encontraron similares valores de $\Delta\alpha$ en alanina y glicina en tanto que el cambio de la constante de acoplamiento de esta última era mucho menor.

Teniendo en cuenta estas consideraciones concluyeron que los cambios de desplazamiento químico por protonación se deben más a la existencia de polarización del enlace C-H que a un cambio de hibridización.

Este efecto de polarización puede provenir tanto a través de los enlaces en un efecto inductivo como ser un efecto de campo eléctrico a través del espacio.

Batchelor²⁸⁶ atribuye el efecto β al campo eléctrico E generado por el grupo cargado y su gradiente $\partial E/\partial r$ en el sitio del carbono observado, en tanto que considera que en las posiciones α y γ son más importantes los efectos inductivo y estérico.

Los resultados obtenidos por Sarneski y col.²⁶⁵ en este tema no pudieron ser interpretados a través de cambios en la densidad de carga de los carbonos del esqueleto y la comparación de los cambios en densidad electrónica en los núcleos de ^{13}C por protonación de 27 monoaminas alifáticas (83 carbonos) calculados de acuerdo a Pople y Gordon²⁸⁷ con los desplazamientos de ^{13}C por protonación obtenidos experimentalmente ofreció una pobre correlación.

La señal correspondiente al desplazamiento químico del carbono γ , C_{12} en las dimetilaminas con 4 metilenos en la cadena lateral se encuentra a $\delta=23$ ppm. Si bien el dato concuer-

da perfectamente con el calculado utilizando tablas empíricas²⁰⁹ que es de 22,4 ppm, no sucede así con el calculado para este carbono por el método de Eggert y Djerassi para la N,N-dimetilhexilamina, que es de 27,0 ppm. La diferencia podría provenir de considerar que en el primer caso se tuvo en cuenta el efecto del grupo CONH que se encuentra en β y en el segundo no.

Los datos de la señal correspondiente al carbono adyacente al grupo CONH extraídos de la tabla 51 se encuentran compilados en la tabla 57 y comparados con los valores obtenidos a través de cálculos efectuados utilizando reglas de aditividad²⁰⁹.

AMIDA	$\delta_{\text{exp.}}$	$\delta_{\text{calc.}}$
Propionamidas	30,7-30,0-30,2	27,2
Butiramidas	33,1-33,0-32,3	32,4
Valeramidas	34,8-38,4-34,9-34,8	35,1

Tabla 57. Comparación de valores experimentales y calculados de desplazamiento químico de C_{10} en propionamidas, butiramidas y valeramidas.

Al igual que en las cloroamidas y en el caso de la señal de del metileno adyacente al nitrógeno el valor de desplazamiento químico aumenta a medida que aumenta la longitud de la cadena. Esto podría corresponder a la disminución en la densidad de carga que sufre el C_{10} por acción de la cadena hidrocarbonada (efecto inductivo) como sucede con la señal del carbonilo de las amidas.

3) Dietilaminas

En la tabla 52 se presentan los valores experimentales de desplazamientos químicos de ^{13}C correspondientes a los espectros de las dietilaminas: (97), (101), (105), (109), (120), (124), (128), (138), (142) y (146) .

La señal correspondiente al metileno del grupo etilo C_{14} resuena a $\bar{\delta}=47,9 \pm 0,5$ (10 datos) y concuerda exactamente con el dato extraído de literatura²⁶⁵.

Con respecto a la señal del metilo del grupo etilo: C_{15} resuena a $\bar{\delta}=9,2 \pm 0,3$ siendo el dato bibliográfico de 9,6 ppm.

La concordancia con los valores calculados también es buena para los carbonos de la cadena lateral C_{10} , C_{11} , C_{12} y C_{13} siendo los desplazamientos químicos en el caso de C_{10} , C_{12} y C_{13} similares a los obtenidos para dimetilaminas. En el caso de la posición de la señal de C_{11} se observó una diferencia con respecto al mismo carbono de las dimetilaminas de 6 a 9 ppm a campos más altos en las dietilaminas.

4) Isopropilaminas

Los valores de desplazamiento químico obtenidos a partir de los espectros de RMN ^{13}C de isopropilaminas están presentados en la tabla 53. Estas aminas secundarias muestran un valor de desplazamiento químico promedio para el metino del grupo isopropilo C_{14} igual a $50,2 \pm 2,4$, siendo el calculado $51,2^{264}$.

El carbono de los metilos C_{15} resuena a un $\delta = 19,0 \pm 0,4$ y el desplazamiento químico calculado es de $19,6^{264,265}$.

Como en las dimetilaminas y en las dietilaminas los valores de desplazamientos químicos de los C_{10} , C_{11} , C_{12} y C_{13} si-

guen la misma tendencia y sus valores se correlacionan satisfactoriamente con los datos calculados de la manera descripta.

Ninguna de las aminas analizadas hasta el momento (dimetilaminas, dietilaminas e isopropilaminas) contiene una estructura molecular rígida y, por lo tanto, no se han considerado las influencias conformacionales directamente. Aunque estos efectos indudablemente son importantes podemos considerar que pueden ser desestimados en estos casos debido a que se promedian a causa de la libre rotación alrededor de las uniones simples de átomos con hibridización sp_3 y, en consecuencia la carencia de grupos geminales magnéticamente no equivalentes por ser adyacentes a centros tetrahédricos constituídos por tres sustituyentes diferentes.

5) Piperidinilaminas

Los valores experimentales de desplazamiento químico de ^{13}C para las piperidinilaminas : (99), (103), (107), (111), (122)

(126), (130), (140), (144) y (148) preparadas en este trabajo, se encuentran resumidos en la tabla 54. Las asignaciones de las señales correspondientes a los carbonos del anillo piperidínico se efectuaron tomando como patrón la 1-metilpiperidina ya que resultó ser la estructura más semejante a los compuestos en estudio encontrada en la bibliografía consultada¹³⁹, 121,270-272,276. Los valores de desplazamiento químico promedio obtenidos para los carbonos C₁₄, C₁₅ y C₁₆ de la piperidina se presentan en la tabla 56 y se agregan los datos extraídos de literatura con sus respectivas referencias.

C	$\delta_{\text{exp.}}$	$\delta_{\text{lit.}}$			
		139	212	276	272
C ₁₄	56,2 ± 2,4	57,2 (56,3)	57,4 (56,5)	56,4	56,0
C ₁₅	23,6 ± 0,3	26,4 (23,6)	26,7 (23,9)	23,0	23,4
C ₁₆	22,0 ± 0,4	26,4 (23,1)	22,7 (19,4)	18,5	21,8

Tabla 58. Valores experimentales de desplazamiento químico promedio para C₁₄, C₁₅ y C₁₆ de piperidinilaminas e informados en las referencias citadas. Para 139 y 212 aparecen entre paréntesis los datos corregidos con parámetros de protonación.

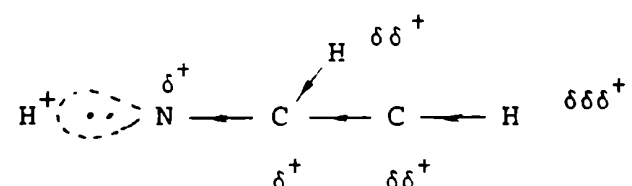
La concordancia entre los datos extraídos de bibliografía y los experimentales resulta satisfactoria si se considera la discrepancia existente entre el modelo seleccionado y las estructuras cuyos desplazamientos químicos de ^{13}C se desean asignar.

Además en el caso de los datos aportados por las referencias 139 y 212 habría que aplicar los parámetros de protonación determinados en la referencia 276. Los datos corregidos figuran entre paréntesis.

Varios grupos de investigadores se han dedicado al estudio conformacional en piperidinas^{270-272,276}. Es de destacar el publicado por Morishima y col.²⁷⁶ donde estudia las perturbaciones que sufre el espectro de RMN ^{13}C a causa de la protonación del átomo de nitrógeno en este tipo de compuestos. Estudiando la variación de desplazamiento químico de ^{13}C inducido por el agregado de ácido en la N-metilpiperidina observaron que las señales de ^{13}C de todos los carbonos del anillo manifestaban un corrimiento hacia campos más altos por efecto de la protonación en forma similar a lo que ocurre con aminas alifáticas,

y atribuyeron este hecho a la existencia de un efecto inductivo.

Se ha postulado muchas veces que la protonación en el átomo de nitrógeno atrae la densidad de carga electrónica de los átomos vecinos de la forma que ilustra el esquema:



Como consecuencia de ello, se esperarían corrimientos de las señales de ^{13}C a campos más bajos correspondientes a la disminución de las densidades electrónicas para todas las resonancias en los espectros de ^{13}C y ^1H .

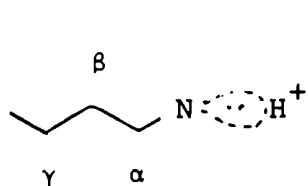
Es sabido que la resonancia de los protones de las aminas saturadas muestra un corrimiento hacia campos más bajos por protonación¹⁴⁰. Por otra parte, para ^{13}C la protonación causa un corrimiento de las señales de resonancia hacia campos más altos. De acuerdo a los datos de Morishima y col.²⁷⁶ los parámetros son de -0,1 ppm para el C_α , -2,8 ppm para el C_β y -3,3 para el C_γ . Además, en estudios de RMN ^{13}C de aminoácidos se

había encontrado que las señales de carbono-13 de los carbonos de los aminoácidos se desplazaban hacia campos más altos por protonación. A partir de estos resultados los autores propusieron que la protonación está acompañada por la transmisión de la carga negativa del hidrógeno a través de los carbonos hacia el grupo NH_3^+ y que la densidad de carga en el carbono permanece esencialmente constante y podría inclusive hacerse un poco más negativa. Estudiando los cambios de densidad de carga, se observó que por protonación ésta disminuía para todos los hidrógenos y aumentaba para todos los carbonos. El incremento de la densidad de carga en el C_α es menor que en β y que en γ . Estos resultados sugieren que por protonación del átomo de nitrógeno podría polarizarse el enlace C-H para dar lugar a una estructura C^--H^+ y que el electrón sobre el átomo de hidrógeno podría transmitirse a través del esqueleto carbonado al átomo de nitrógeno cargado positivamente. Por lo tanto, de acuerdo a Morishima y col., el desplazamiento de ^{13}C hacia campos más altos resultante de la protonación es atribuible al aumento en las densidades de carga totales sobre el carbono.

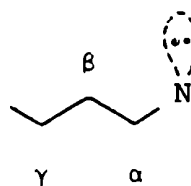
Comparando los parámetros de protonación para piperidina y N-metilpiperidina se observa que ellos difieren, principalmente en el carbono donde el corrimiento debido a la protonación de la piperidina es aproximadamente 2 ppm mayor que para la del derivado N-metilado.

Está bien establecido²⁸⁸⁻²⁸⁹, que el par de electrones no compartido del nitrógeno tiene una gran preferencia por la posición ecuatorial en la piperidina mientras que en la N-metilpiperidina ocupa preferencialmente una posición axial.

Por lo tanto, la redistribución inducida por la protonación en el nitrógeno puede ocurrir a través de una estructura zig-zag para las piperidinas y de una estructura plegada para las N-metilpiperidinas, como se puede observar en la figura 9:



zig-zag



plegada

Esta diferencia en la orientación del par de electrones no compartido podría ser la responsable de la diferencia en los corrimientos de ^{13}C correspondientes a los carbonos de la cadena lateral representados en la tabla 54 . Así es que C_{10} , C_{11} , C_{12} y C_{13} mostraron la misma tendencia y sus valores concuerdan con los obtenidos por cálculo utilizando tablas empíricas.

Carbonos aromáticos

Los valores de corrimientos en las señales de ^{13}C de carbonos aromáticos debido a la presencia de sustituyentes son relativamente variables pudiendo ser tan grandes como 35 ppm para el carbono directamente unido al sustituyente denominado *ípedo* o aproximadamente de 15 ppm en el caso de los carbonos en posición *orto*, *meta* y *para* con respecto al grupo o átomo introducido.

Los desplazamientos químicos de carbonos *ípedo* C-X están influidos en forma predominante por dos efectos: el inductivo

y el de anisotropía magnética del grupo X. Considerando las correcciones que tienen en cuenta la contribución debido a la anisotropía magnética, la representación gráfica de los desplazamientos químicos de ^{13}C de los carbonos C-X vs. las electronegatividades de los sustituyentes X produce una línea recta. Estos resultados indicarían que los efectos de resonancia y de los términos paramagnéticos son de menor influencia en los desplazamientos químicos de ^{13}C de los carbonos unidos directamente al sustituyente X.

Los efectos de los sustituyentes para carbonos aromáticos en posición *orto* al grupo introducido no se pueden explicar sólo a través de contribuciones anisotrópicas sino que también dependen de algunas propiedades particulares del grupo sustituyente. Por ejemplo, los efectos encontrados para el yodobenceno se explican considerando la elevada polarización del átomo de yodo.

Los desplazamientos químicos de carbonos bencenoides dependen también de la interacción mesomérica entre el sustituyente y el anillo y es importante tener en cuenta este efecto

cuando se trata de establecer asignaciones. Así, los grupos atractores de electrones desprotegen las posiciones *orto* y *para* en tanto que los dadores de electrones protegen las mismas posiciones.

En las posiciones *orto* , también operan los efectos inductivo y de anisotropía magnética pero los carbonos *para* siguen claramente el patrón descrito por las fórmulas canónicas de resonancia. De esta forma, una representación de las constantes ρ de Hammett en función de los desplazamientos de los carbonos *para* muestra una linealidad razonablemente buena.

Los carbonos en *meta* prácticamente no varían su desplazamiento químico con la mayoría de los sustituyentes y usualmente resuenan a 129 ± 1 ppm en los bencenos monosustituídos.

Varios grupos de investigadores^{219,290} consideran que existe una buena correlación entre los desplazamientos químicos de ^{13}C de los carbonos aromáticos y la densidad de electrones π . Sin embargo, teniendo en cuenta especulaciones teóricas²⁹¹⁻²⁹³ los desplazamientos químicos de ^{13}C de compuestos aromáticos dependen no sólo de las densidades electrónicas sino tam-

bién de contribuciones electrónicas , de la variación en los ordenes de enlace y de apantallamientos debido a anisotropías magnéticas.

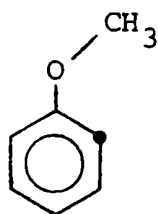
La asignación de los valores de desplazamiento químico de los carbonos aromáticos en los espectros de RMN ^{13}C registrados en el transcurso del presente trabajo no resultó sencilla. La causa de esta dificultad radica principalmente en que los anillos aromáticos de los compuestos en estudio son trisustituídos y el uso de reglas de aditividad no siempre resulta adecuado ya que los datos expresados en tablas empíricas provienen de incrementos de desplazamientos de ^{13}C por acción de sustituyentes de carbonos bencenoides en bencenos monosustituídos.

Además, es sabido que la predicción de desplazamientos de ^{13}C a través de cálculos usando los parámetros de sustitución no son exactos si existen interacciones entre los sustituyentes involucrados, tal el caso, por ejemplo, de la vainillina y el resto de los derivados 3-metoxi-4-hidroxilados que forman puente de hidrógeno intramolecular entre el hidroxilo de C_4 y el metoxilo de C_3 .

Por último es necesario considerar las variaciones en el desplazamiento químico de los carbonos aromáticos por influencias conformacionales de los sustituyentes como en el caso de los compuestos 3,4-dimetoxilados donde se observan diferencias entre los valores experimentales y calculados si se tiene en cuenta o no la conformación relativa de los grupos metoxilo.

En un trabajo reciente, Pomilio, Contreras y col.²⁹⁴, estudiando los efectos de los grupos metoxilo sobre los espectros de RMN en compuestos aromáticos, observaron que las reglas de aditividad se satisfacían mejor en el *m*-dimetoxibenceno que en el isómero *orto*. Considerando la existencia de la conformación preferencial de los grupos metoxilo establecida por Schaefer¹⁶⁵, efectuaron cálculos de los desplazamientos químicos de ^{13}C de los carbonos del anillo aromático. Así, determinaron que los carbonos *ipso* aparecen más desapantallados en 3,8 ppm que lo previsto de acuerdo a las reglas de aditividad mientras que los carbonos *orto* aparecen más apantallados en 2,87 ppm. Estos valores permitieron estimar el efecto conformacional sobre el carbono *orto* al grupo metoxilo, asignándose aproxima-

damente unas 7 ppm hacia campos más altos para el carbono *orto cis* que es el señalado en la fórmula (185):



185

Debido a que la contribución electrónica a este efecto *orto* es de -11 ppm el efecto *orto cis* es de -18 ppm.

Utilizando estos parámetros para el caso del veratraldehído cuyo espectro de RMN ^{13}C se encuentra en este trabajo, se calcularon los valores de desplazamiento químico para los dos carbonos *orto* a los dos grupos metoxilo C_2 y C_5 . Se observaron diferencias entre los valores calculados por este método y los determinados sólo por reglas de aditividad.

En la tabla 59 se presentan los datos experimentales y los calculados por los dos métodos mencionados, así como la diferencia entre ambos en los dos casos.

CARBONO	$\Delta\delta$		
	$\delta_{\text{exp.}}$	$\delta_{\text{calc.}}(1)$	$\delta_{\text{calc.}}(2)$
2	109,5	112,7	114,4
5	111,2	112,0	115,6
		$\delta_{\text{calc.}}(1) - \delta_{\text{exp.}}$	$\delta_{\text{calc.}}(2) - \delta_{\text{exp.}}$
		3,2	4,9
		0,8	4,4

Tabla 59. Desplazamientos químicos de C_2 y C_5 de veratraldehído. Valores experimentales y calculados considerando efectos conformacionales (1) y sin considerar efectos conformacionales.

De la lectura de la tabla 59 se puede inferir una mayor concordancia entre los valores experimentales y los calculados por el método (1) fundamentalmente para el C_5 , el cual por encontrarse más lejos del grupo carbonilo es de suponer que sufra una influencia menor por parte de este grupo y, en consecuencia mayor correlación con los datos extraídos para el *o*-dimetoxibenceno.

En general la asignación de los valores de desplazamiento químico para los carbonos aromáticos de los compuestos estudiados se efectuó aplicando reglas de aditividad con datos extraídos de tablas empíricas y fundamentalmente por comparación con datos de compuestos considerados como patrones cuyos desplazamientos químicos ya estaban publicados en literatura.

Con el objeto de determinar la tendencia de los corrimientos observados en las señales pertenecientes a los carbonos aromáticos al cambiar el sustituyente en el carbono 1, dejando invariantes los sustituyentes en C_3 y C_4 , se seleccionó la serie de los 3,4-metilendioxi derivados y se efectuaron las diferencias de desplazamiento químico en cada caso para cada car-

bono. Los resultados se encuentran resumidos en la tabla 60.

CARBONO	$\Delta\delta$			
	114 - 115	113 - 114	116 - 113	119 - 116
1	-4,1	-0,4	5,5	-1,4
2	-1,2	4,5	-1,5	0,1
3	-0,2	0,1	-1,4	0,5
4	-3,9	-0,4	-0,7	0,6
5	-0,3	2,0	-1,8	0,2
6	-6,1	1,5	-3,0	0,3

Tabla 60. Diferencia de desplazamiento químico de los carbonos aromáticos de la serie piperonil por variación del sustituyente en C_1 . Los valores positivos de $\Delta\delta$ implican corrimientos hacia campos más bajos.

Los datos expuestos en la tabla 60 fueron representados en la figura 10 donde se observan más claramente las tendencias manifestadas por cada grupo.

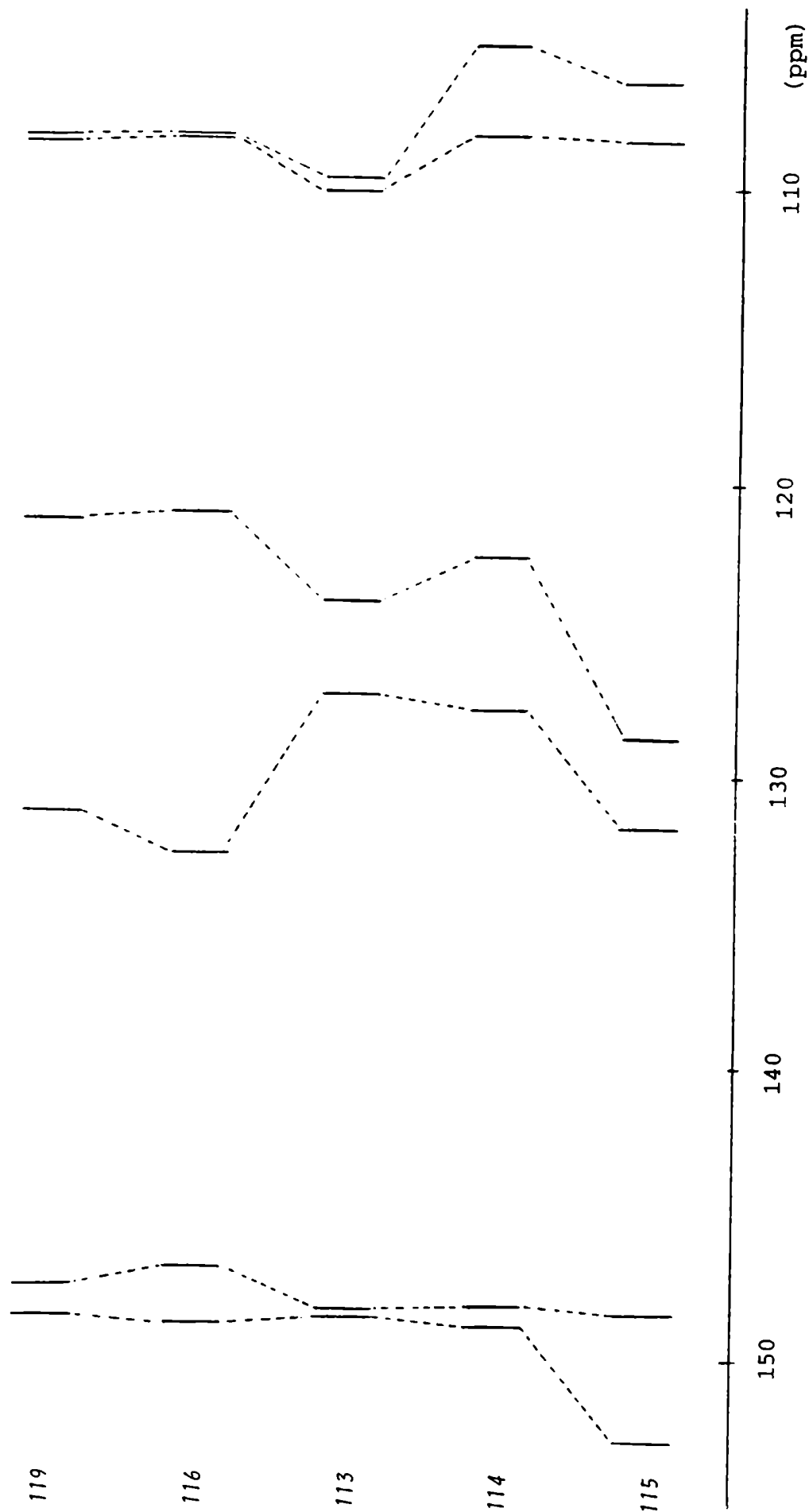


Figura 10. Representación esquemática de la diferencia de desplazamiento químico de los carbonos aromáticos de la serie piperonil por variación del sustituyente en C₁.

Así, en el pasaje del grupo carbonilo al grupo hidroximino en (114-115) se observa que, si bien la señal de todos los carbonos se desplaza hacia campos más altos, o sea hay un efecto neto de protección, éste es más marcado en los carbonos C_1 , C_4 y C_6 y en menor grado en el C_2 . El mismo efecto se observó en el análisis de los espectros de RMN 1H . Evidentemente el hidroximino es un grupo protector con relación al carbonilo. Además de la posición *ipso* donde debe actuar fundamentalmente el efecto inductivo, la modificación de los valores en las posiciones *orto* y *para* sugiere que en estos casos predomina el efecto mesomérico.

El pasaje de $CH=NOH$ a $CH_2NH_3^+Cl^-$ muestra una desprotección evidente en el C_2 y en menor grado en los carbonos C_5 y C_6 . La sal de la amina es un grupo atractor de electrones y sería lógico suponer que ejerciera su mayor acción desprotectora en la posición *ipso* por efecto inductivo. Eso es en realidad lo que sucede. La observación en la tabla 61 de los desplazamientos químicos del clorhidrato de bencilamina y su $\Delta\delta$ con respecto al benceno demuestra que el efecto protector del grupo

CARBONO	$\delta_{\text{BcNH}_3^+\text{Cl}^-}$	$\Delta\delta$
1	134,2	5,7
2	129,4	0,9
3	128,9	0,4
4	128,9	0,4
5	128,9	0,4
6	129,4	0,9

Tabla 61. Desplazamiento químico de ^{13}C del clorhidrato de bencilamina y su diferencia con los valores de benceno $\Delta\delta$.

alquilamonio se manifiesta en el carbono *ípedo* y su acción disminuye con la distancia. Este es un comportamiento típico de un efecto inductivo. Las variaciones observadas en los C_2 , C_5 y C_6 se deben más a los efectos mesoméricos debido al grupo metilendioxi, que se ponen de manifiesto con mayor evidencia debido a que el efecto del grupo alquilamonio en sí es menor que el del hidroximino.

El pasaje de amina primaria a amida (116-113) desprotege notablemente la posición *ipso* y protege el resto de las señales, de igual forma a lo que sucede al pasar de las bencilaminas a sus amidas derivadas²⁶⁶. La desprotección en C₁ podría atribuirse al fuerte efecto atractor de electrones del grupo amida por introducción del carbonilo al amino. En la bibliografía consultada²⁶⁶ se presentan los parámetros para ambos grupos y se le asigna un corrimiento de 5,5 ppm al pasar de amina a amida.

Finalmente, el pasaje del grupo cloroamida a dialquilaminoalquilamida (119-116), prácticamente no altera la posición de las señales exceptuando la del C₁ que sufre un desplazamiento hacia campos altos. La pequeña protección observada podría atribuirse a la desaparición del grupo cloro fuertemente electronegativo del extremo de la cadena lateral que en el caso analizado sólo consta de dos metilenos.

DESCRIPCION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS
OBTENIDOS EN LOS ESTUDIOS FARMACOLOGICOS

Con el objeto de determinar la existencia de actividad farmacológica en las estructuras moleculares sintetizadas, se efectuaron ensayos con algunos de los productos sintéticos.

En el presente capítulo se describirán los resultados obtenidos en los experimentos realizados y posteriormente se presentará la discusión de dichos resultados.

I. Resultados

Se efectuaron experimentos "*in vitro*" e "*in vivo*". En los experimentos "*in vitro*" se analizó el comportamiento de la actividad muscular de cortes de estómago y vejiga por agregado de clorhidrato de (3-N,N-dietilamino)-N-vainillilpropionamida (97) al baño de perfusión.

En los experimentos "*in vivo*" se ensayaron los siguientes compuestos pertenecientes a las tres series:

Serie I.

3-cloro-N-vainillilpropionamida (82)

(3-N,N-dimetilamino)-N-vainillilpropionamida
(3-N,N-dietilamino)-N-vainillilpropionamida
(3-N-isopropilamino)-N-vainillilpropionamida
(3-N-piperidinilamino)-N-vainillilpropionamida
vainillilpropionamida

Serie II.

3-cloro-N-piperonilpropionamida
(3-N,N-dimetilamino)-N-piperonilpropionamida
(3-N-piperidinilamino)-N-piperonilpropionamida

Serie III.

3-cloro-N-veratrilpropionamida
(3-N-piperidinilamino)-N-veratrilpropionamida

Se estudió la influencia de cada uno de ellos sobre algunos parámetros cardiovasculares, como por ejemplo:

. frecuencia cardíaca (FC)

- . electrocardiograma (ECG)
- . presión arterial (PA)

En el capítulo correspondiente a la parte experimental de este trabajo se presenta una descripción detallada del desarrollo de los experimentos realizados tanto "*in vitro*" como "*in vivo*".

I. 1. Experimentos "*in vitro*"

La adición de (97) al baño de perfusión de órgano permitió constatar una acción músculo trópica de esta sustancia en estómago y vejiga. En ambos órganos (97) provocó, a concentraciones de $2 \text{ a } 4 \times 10^{-7}$ moles/ml respectivamente, un aumento de la actividad muscular, sobre todo la de origen tónica en el estómago y tanto tónica como fásica en vejiga.

La figura 11 muestra los trazados obtenidos donde se puede observar la actividad desarrollada "*in vitro*" sobre estómago (A) y vejiga (B).

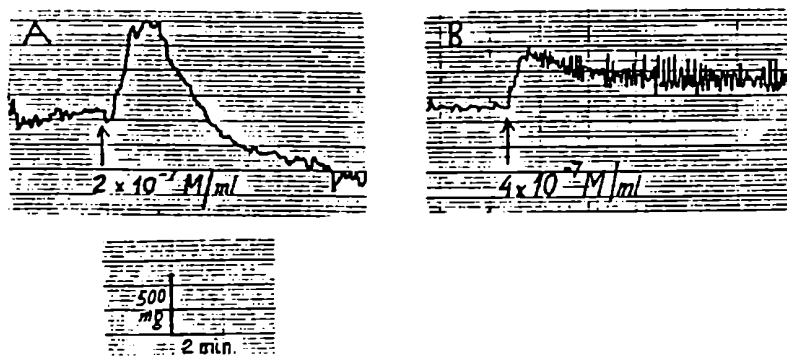


Figura 11. Trazados de la actividad "in vitro" de estómago (A) y vejiga (B) de la rata macho adulta. Con la flecha se señala la adición al baño de perfusión, del compuestos (97) en concentraciones finales referidas al volumen del baño tisular indicadas para cada caso. En el dibujo inferior, la barra vertical muestra escala de tensión desarrollada por el órgano (contracción del músculo liso) y la barra horizontal, la escala de tiempo en minutos.

I. 2. Experimentos "in vivo"

En la rata adulta anestesiada con uretano, la mayoría de las sustancias ensayadas ejercieron algún tipo de influencia sobre los parámetros cardiovasculares medidos: frecuencia cardíaca (FC), electrocardiograma (ECG), deflexión en mm de la

onda S del ECG (en D_{II}) y presión arterial (PA) registrada en carótida primitiva.

Un ejemplo típico de los parámetros evaluados y la representación gráfica que adquieren los mismos se aprecia en la figura 12.

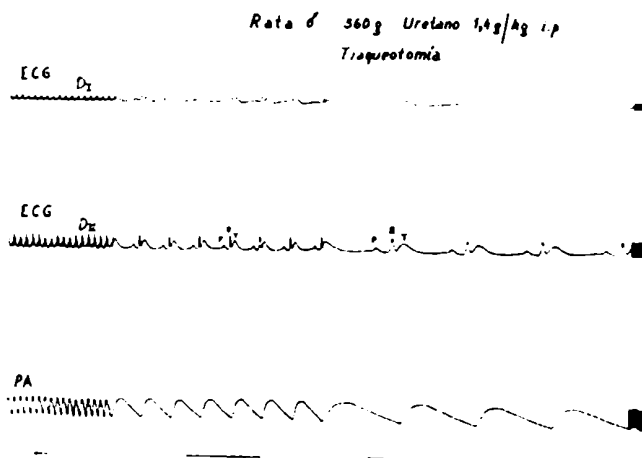


Figura 12. Ejemplo de registro obtenido en las condiciones experimentales del presente estudio. Este caso corresponde a una rata macho de 360 g, anestesiada con uretano (1,4 g/kg) y traqueotomizada. En orden superior e inferior se muestran los trazados, registrados a diferente base de tiempo, de ACG en derivaciones I y II y de presión arterial (PA) en carótida primitiva. En D_{II} se señalan las ondas P, R y T del ECG, mostradas a 2 diferentes velocidades de registro. Cuando se presenta, la onda S, se muestra como una deflexión negativa (dirección contraria a R) en D_{II} . Esta onda S, motivo de estudio en el presente trabajo, suele aparecer o aumentar de tamaño con administración i.v. de drogas antiarrítmicas. Base de tiempo (barra horizontal): 0,5 seg.

Dentro de la Serie I, correspondiente a las vainillilamidas, por ejemplo, todos los componentes ensayados modificaron por lo menos, una de las variables mencionadas como se observa en la tabla 62.

Tabla 62. Resumen de los efectos cardiovasculares observados por inyección endovenosa de compuestos de las Serie I en la rata anestesiada.

DROGA	Dosis mg/kg	FC	S DEFLEXION D _{II}	PA
82	3	↓**	-	↓**
	8	↑*	-	↑↑*
96	15	-	↑*	-
	30	-	↑↑*	-
97	6-15	-	-	-
	35	-	↑	↓
98	15	-	↑	↓
	20	-	-	↓*
99	5	↓	-	-
	10	↓	↑	↓*
112	10	↑	-	↑

↓ : disminución;
 ↑ : aumento; ↑↑ : marcado aumento.
 - : sin cambio; * : vagotomía no modifica.
 ** : vagotomía suprime respuesta.

El compuesto (82) disminuyó, a la dosis relativamente baja de 3 mg/kg, la FC y la PA en el animal entero, sin modificar la amplitud de la deflexión de la onda S en los demás parámetros del ECG (intervalos P-R; duración del QRS y del Q-T).

A dosis mayores, de 8 mg/kg, la respuesta se invirtió, con aumento de FC y elevación considerable de la PA, permaneciendo sin modificación los demás parámetros. La respuesta hipotensiva desapareció con la vagotomía, no sufriendo en cambio modificación el aumento de PA.

En la rata vagotomizada, además de la fentolamina, a dosis que bloquea la respuesta hipertensora de la adrenalina i.v., inhibió asimismo la hipertensión provocada por el compuesto (82).

El clorhidrato de (3-N,N-dimetilamino)-N-vainillilpropionamida (96) produjo a dosis de 15 y 30 mg/kg, modificación de la amplitud de la onda S, no influyendo los otros parámetros. El efecto observado no se modificó con la vagotomía.

El derivado de dietilamina (97) provocó a la dosis de 35 mg/kg modificación de la amplitud de la onda S e hipotensión no dependiente del vago.

El clorhidrato de (3-N-isopropilamino)-N-vainillilpropionamida (98) produjo hipotensión, no dependiente del vago, a dosis de 15 y 20 mg/kg, así como aumento de S con 15 mg/kg.

El derivado piperidínico (99) modificó la FC, produciendo bradicardia con 5 y 10 mg/kg, A esta última dosis, produjo además descenso de PA y aumento de onda S. Un ejemplo de las variaciones observadas y su representación gráfica, en ese caso objetivadas con la administración de diferentes dosis de este compuesto, se muestra en la figura 13.

Por último, a dosis de 10 mg/kg, el derivado (112) , con cadena lateral sin grupo funcional terminal alguno, produjo modificación de PA, con aumento de la misma, acompañada de cambios de la frecuencia cardíaca con aceleración del ritmo. Se observó además que el compuesto (112) inyectado en ratas anestesiadas, producía contracciones tónicas en los cuatro miembros, apnea transitoria, y en oportunidades descarga de orina.

Los hallazgos obtenidos similarmente con los miembros ensayados de la Serie II, correspondientes a la piperonilamidas se resumen en la tabla 63.

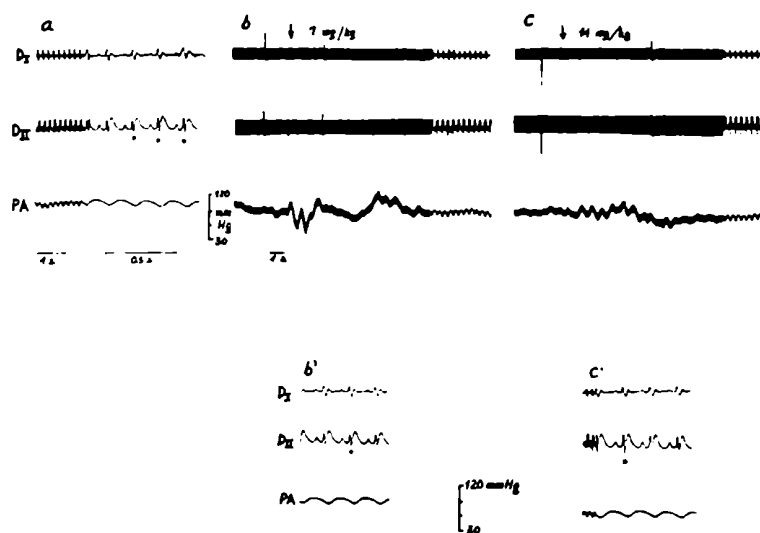


Figura 13. Ejemplo de la influencia de la inyección i.v. del compuesto (99) en la rata macho adulta anestesiada con uretano y traqueotomizada. a) se muestra el trazado control de ECG (D_I , D_{II}) y PA, a 2 velocidades diferentes de registro (los asteriscos marcan la ubicación de la onda S del ECG en D_{II}). b) y b') la flecha en b) señala momento de inyección; observar cambios de PA, y en b') registro que sucede sin solución de continuidad al de b), la pequeña influencia sobre la onda S tras la inyección de 7 mg/kg. c) y c') modificaciones inducidas con dosis de 14 mg/kg (flecha); observar cambios de PA y aumento manifiesto de deflexión de onda S (asterisco en c').

Tabla 63. Resumen de los efectos cardiovasculares observados por inyección endovenosa de compuestos de la Serie II en la rata anestesiada.

DROGA	DOSIS mg/kg	FC	DEFLEXION D _{II} ^S	PA
116	7,5	-	-	↑*
119	13	-	↑	↑
122	11	-	↑	N.R.

N.R.: no registrado, otros símbolos: igual que en la tabla 62.

El derivado clorado de esta serie, el compuesto (116) produjo hipertensión, no modificada por vagotomía, con dosis de 7,5 mg/kg.

El derivado de dimetilamina (119) produjo aumento de la presión con 13 mg/kg, así como aumento de la onda S. Finalmente el derivado piperidínico, el clorhidrato de (3-N-piperidinil-amino)-N-piperonilpropionamida (122) produjo, con 11 mg/kg, aumento de onda S, desconociéndose su influencia sobre la PA por no haberse registrado la misma.

También se ensayaron derivados de veratrilamidas, pertenecientes a la Serie III. Los resultados obtenidos se encuentran resumidos en la tabla 64.

Tabla 64. Resumen de los efectos cardiovasculares observados por inyección endovenosa de compuestos de la Serie III en la rata anestesiada.

DROGA	Dosis mg/kg	FC	S DEFLEXION EN D _{II}	PA
134	10	-	-	↑
140	3 -12	↓	-	N. R.
	> 20	↓↓	↑↑	N. R.

↓↓ : disminución marcada, otros símbolos:
igual que en la tabla 62.

Se inyectaron los derivados conteniendo cloro y piperidina en el extremo de su cadena lateral. La 3-cloro-N-veratrilpropionamida (134) produjo a la dosis de 10 mg/kg, sólo modificación de la PA, con aumento de la misma. El derivado piperidínico (140) , ensayado a dosis de 3-12 mg/kg produjo sólo

bradicardia, mientras que a partir de 20 mg/kg se acentuó su acción bradicardizante y produjo además un notable incremento en la deflexión de la onda S. El registro de PA no se llevó a cabo, ignorándose la influencia de este compuesto sobre la misma.

A modo de comparación, se inyectaron además algunos de los principales intermediarios del camino de síntesis de las sustancias aquí estudiadas. Se pudo observar así que el clorhidrato de dietilamina, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (186) produjo sólo aumento manifiesto de la PA a la dosis de 3 mg/kg. El clorhidrato de vainillilamina (56) produjo igualmente cambios de la PA sólo a dosis de 4,5 mg/kg, o sea en menor grado que el primero. Estos datos se encuentran resumidos en la tabla 65.

Tabla 65. Resumen de los cambios en parámetros cardiovasculares obtenidos por inyección endovenosa de (186) y (56) en la rata anestesiada.

DROGA	Dosis mg/kg	FC	S	PA
186	3	-	-	↑↑
56	4,5	-	-	↑

Con la finalidad de comparar el margen de actividad de las drogas en estudio, se inyectaron algunas sustancias de comprobada actividad antiarrítmica en las mismas condiciones experimentales que las usadas para aquéllas.

Se constató así la conocida influencia de los antiarrítmicos sobre la FC y los parámetros del ECG (alargamiento del QRS y del Q-T). Es de destacar además la notable influencia que, en nuestras condiciones experimentales ejercieron algunos antiarrítmicos ya conocidos sobre la onda S del ECG. La tabla 66 muestra los resultados obtenidos.

Tabla 66. Resumen de la acción sobre FC y ECG de algunos antiarrítmicos inyectados i.v. en la rata anestesiada.

DROGA	Dosis mg/kg.	FC	S	PA
Quinidina	5	↓	↑ ↑	n.R.
Flecainida	4	↓	↑ ↑	n.R.
Lidocaina	5	↓	↑ ↑	n.R.
Fenitoina	17	↓	↑	n.R.

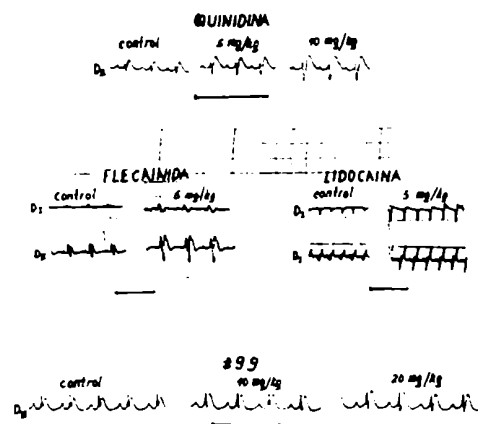


Figura 14. Comparación de la influencia, sobre la onda S del ECG, de la administración i.v. de drogas antiarrítmicas y del compuesto (99). Notar que el aumento de S es dosis dependiente. Base de tiempo: 0,5 seg.

En la figura 14 se muestra la acción de tres de estas sustancias: Quinidina²⁹⁵, Flecainida²⁹⁵ y Lidocaína¹⁹⁵, sobre el ECG y el aumento de la onda S del mismo, en la rata anestesiada con uretano. Con fines comparativos, se incluye en la misma figura el efecto similar que en iguales condiciones de experimentación produjo uno de los derivados aquí en estudio,

en este caso el (99) .

La modificación de la onda S, con aumento de su deflexión fue observada sobre todo en la derivación clásica de los miembros, D_{II} . Este fenómeno se manifestó sólo con inyección de algunos de los compuestos en estudio, o de fármacos con actividad antiarrítmica pertenecientes a la *clase I* según la clasificación de Vaughan Williams²⁹⁶.

El aumento de la deflexión de la onda S no fue producido por inyección i.v. de vehículo (solución fisiológica, alcohol, alcohol-propilenglicol, etc.) ni de otras sustancias farmacológicamente activas, fuera de los antiarrítmicos, administradas con algún propósito experimental (adrenalina, propranolol, verapamilo, isoproterenol, atropina, haloperidol, etc)²⁹⁷.

La variación observada de la onda S fue inmediata a la aplicación endovenosa de la droga; duró sólo algunos minutos, entre 1 y 3, y tuvo carácter reversible, o sea que al cabo de dicho intervalo el ECG volvía a la conformación previa de control.

Otra característica del fenómeno fue la de resultar dosis

dependiente, con un umbral de aparición por debajo del cual no se presentaba, y aumentando la amplitud de su deflexión con el aumento de la dosis administrada. De esta manera, es posible establecer curvas de relación dosis-respuesta que, además de demostrar la característica señalada, permiten comparar relaciones de potencia entre drogas diferentes con esta misma actividad.

Tabla 67. Relación dosis-actividad respecto de la propiedad de aumentar la deflexión de la onda S en D_{II} . El aumento se expresa porcentualmente, tomando como base los valores previos a la administración de la droga.

		D O S I S							
		(mg/kg)							
DROGA	N.	0,5	1	2,5	3	5	7	10	20
QUINIDINA	1		17	17		50		100	133
	2		0	0		0		14	43
	3		25	37		25		50	125
	4		<u>0</u>	<u>20</u>		<u>40</u>		<u>137</u>	--
	$\bar{x}(\%)$		10,5	18,5		28,7		75,25	100,3
99	1				25		50	50	75
	2				<u>20</u>		<u>40</u>	<u>45</u>	<u>80</u>
	$\bar{x}(\%)$				22,5		45	47,5	77,5
122	1	0		25				60	100
	2	<u>0</u>		<u>0</u>				<u>14</u>	<u>28</u>
	$\bar{x}(\%)$	0		12,5				37	64

En la tabla 67 se muestran los aumentos en la onda S obtenidos con diferentes dosis de un antiarrítmico clásico, la quinidina y los compuestos (99) de la Serie I y (122) perteneciente a la Serie II, expresados en porciento respecto de la deflexión S de control. Los valores promedio de aumento de la tabla 67 se representan gráficamente en la figura 15 en escala semilogarítmica, para cada dosis administrada.

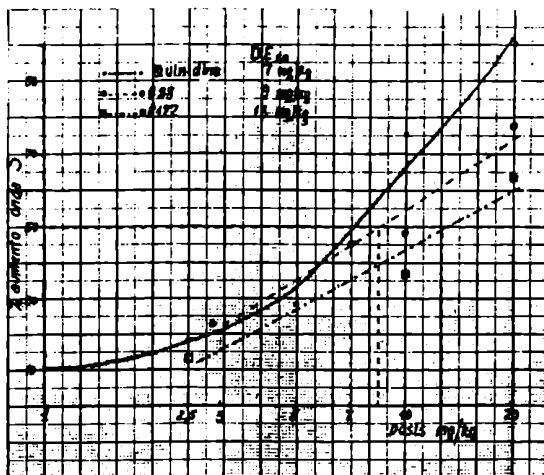


Figura 15. Curvas dosis-respuesta del aumento de deflexión S, obtenidas con los promedios de los valores de la tabla 67. La dosis efectiva 50 (DE_{50}) se calcula aproximadamente por medio del gráfico.

Las curvas así obtenidas permiten establecer dosis efectivas 50 (DE_{50}) para cada uno de los compuestos. Por tal se entiende la dosis capaz de producir un aumento, respecto del valor control, del 50% en la amplitud de la onda S.

La DE_{50} respecto de la capacidad de aumentar la onda S es de 7 mg/kg para la quinidina, 9 mg/kg para el compuesto (99) y 13 mg/kg para el (122) . Es decir que, la quinidina es cerca de un 30% más potente que el compuesto (99) y casi 90% más activa que el compuesto (122) .

Además de los aumentos descriptos en la amplitud de la onda S, se observó concomitantemente con la misma, un efecto bradicardizante así como aumento en la duración del complejo QRS y del segmento Q-T del ECG.

La inyección del propranolol (bloqueador de receptores β) no modificó la influencia de estos compuestos sobre la onda S. La administración de verapamilo (bloqueador de canales de Ca^{2+}) en cambio, produjo cierto grado de potenciación en la acción sobre la onda S. Tanto una como otra de estas drogas potencia la acción depresora de estos compuestos sobre el corazón.

Fue frecuente que al final de la experiencia, después de recibir sucesivas dosis, los animales murieran con trastornos del ritmo cardíaco o en paro cardíaco.

II. Discusión

La acción irritante y pungente del *Capsicum annum* y otras especies de éste género se debe principalmente a la capsaicina (15)²⁴.

Considerando que esta propiedad farmacodinámica de la capsaicina posiblemente esté relacionada con su capacidad de interactuar con terminales aferentes de algunas fibras nerviosas²⁹⁸, podría esperarse que un derivado de la misma, interactuando a nivel de los mecanismos de excitabilidad de membrana, poseyera algún tipo de actividad farmacológica con posible aplicación en terapéutica humana.

El estudio de correlación estructura-actividad pungente de la capsaicina llevado a cabo sobre todo por la escuela húngara, demostró lo siguiente^{37,299}:

1. para que exista pungencia debe estar presente el anillo p-hidroxivainillilamida
2. la posición p-hidroxi es más activa que la o-hidroxi
3. la sustitución del grupo hidroxilo del anillo aromático elimina la pungencia
4. el grupo amida puede estar presente como resto vainillínico o en su forma homovainillínica.
5. la cadena lateral alquílica puede reemplazarse por grupos cicloalquílicos.

En base a estos antecedentes bibliográficos se decidió llevar a cabo estudios con derivados de la capsaicina que conservaran su resto vainillilamídico, modificando la cadena lateral con el agregado de un grupo funcional amino-terminal presente en muchas moléculas químicas, naturales o sintéticas, con acción biológica de tipo nervioso o cardiovascular (catecolaminas, DOPA, anestésicos locales del tipo lidocaína, antiarrítmicos tipo procainamida, etc.).

La posible actividad farmacodinámica de este grupo de moléculas así concebido estaría además avalada por la serie de propiedades farmacológicas que se le conocen a la capsaicina y que se resumen en el cuadro siguiente:

FARMACOLOGIA DE LA CAPSAICINA			
I) Sistema Nervioso	II) Aparato Gastrointestinal	III) Sistema Vascular	IV) Acción Metabólica
<p>A: Somestésico: estimula terminaciones nerviosas periféricas, dolor y temperatura³⁰⁰.</p> <p>B: Neurovegetativo: estimula presorreceptores (pulsos, aórticos, carotídeos). 301.</p>	<p>A: Acción motriz: 1) aumenta motilidad íleo de cobayo³⁰² 2) inhibe contracciones del íleo de cobayo inducidas eléctricamente³⁵.</p> <p>B: Acción membrana: inhibe transporte intestinal de glucosa³⁴.</p>	<p>A: influye ritmo cardíaco y respiratorio en forma refleja, mediante acción sobre presorreceptores³³.</p> <p>B: aumenta permeabilidad vascular mediante reflejo axónico²⁰³.</p>	<p>A: disminuye temperatura corporal³⁰⁴.</p> <p>B: activa la adenilciclase cerebral³⁶.</p>

No es de extrañar entonces que el derivado ensayado "*in vitro*" (97), miembro de la serie vainillilamídica y con un resto de dietilamina en la cadena lateral, fuera activo a concentraciones farmacológicas (2 a 4×10^{-7} moles/ml) en estómago y vejiga. En estos órganos produce aumento de tensión por activación de las fibras musculares lisas de los mismos, de igual forma que la capsaicina provoca contracción del íleo de cobayo³⁰⁵.

La demostración de la acción sobre el músculo liso "*in vitro*" justificó el ensayo de los diferentes miembros sintetizados sobre una posible actividad cardiovascular "*in vivo*". Se decidió llevar a cabo una evaluación cualitativa, de tipo farmacológico tamizada (*screening*) sobre los parámetros más comunmente estudiados: presión arterial, trazado de ECG para determinar conformación de las ondas y la FC.

Los productos derivados de la serie vainillil (I), piperonil (II) y veratrilamida (III) que fueron sometidos al tamizado de propiedades cardiovasculares (*screening*) demostraron ejercer algún tipo de influencia sobre uno o varios de los

parámetros observados.

Los derivados clorados de estas series ejercieron un efecto vascular activador, con aumento de PA y de la FC. En oportunidades, esta hipertensión fue precedida por disminución del ritmo cardíaco y de la PA. Estos últimos cambios podrían deberse a una acción refleja de origen vagal originada por la sustancia inyectada y no a la acción directa sobre corazón o vasos sanguíneos, ya que la vagotomía eliminó la respuesta hipotensiva.

Efectos similares se obtuvieron con la inyección del compuesto (112) , en el cual el cloro que se encuentra en el extremo de la cadena lateral de (82) está reemplazado por hidrógeno.

Además de estos efectos, los productos clorados o de cadena alquílica sin grupo funcional terminal (por ejemplo (112)) produjeron reacciones generales de estimulación o depresión en los animales anestesiados: contracturas tónicas de miembros, pérdida de orina, apnea.

El carácter de las respuestas obtenidas con estas sustan-

cias hace pensar en una acción irritativa o excitatoria de receptores, nervios u órganos efectores, similar a la que produce la capsaicina³².

Considerando que la respuesta hipertensora es bloqueada por la fentolamina, como se comprobó con el compuesto (82) , puede interpretarse que el aumento de presión tiene lugar por activación de receptores adrenérgicos de tipo α . Los datos disponibles no permiten sin embargo dilucidar el mecanismo íntimo de este efecto; la hipertensión podría deberse tanto a la acción directa sobre el músculo arteriolar (efecto α), como a una activación indirecta de origen simpático, por estimulación central o ganglionar.

Otra vez aquí se presentan mecanismos de acción muy semejantes a los producidos por administración i.v. de capsaicina³⁰⁶.

La modificación del extremo terminal de la cadena lateral alquílica, con sustitución con un grupo amina, cambió notoriamente la respuesta cardiovascular de estos compuestos.

Las aminas terciarias de la Serie I no produjeron en ge-

neral modificaciones de la PA, o lo hicieron con dosis relativamente altas, superiores a 30mg/kg de peso corporal, provocando hipotensión.

La amina secundaria de esta serie, el compuesto (98) que contiene el grupo isopropilo, produjo en cambio hipotensión a dosis menor, de 15 mg/kg. El mismo comportamiento se observó con el derivado piperidínico (99) .

En las otras series sólo se probó la acción del compuesto (119) ,perteneciente a la Serie II y con un grupo dimetil-amino en el extremo de la cadena lateral, que produjo una ligera hipertensión a la dosis de 13 mg/kg.

Los resultados expuestos permiten concluir que la introducción de un grupo amino terminal en la cadena lateral de estos productos, disminuye o elimina la acción cardiovascular irritativa o de excitación de la molécula de origen. Las aminas secundarias o los heterociclos nitrogenados, (98) y (99) parecen ser más efectivas que las terciarias (96) y (97) en esta reversión de efectos.

Otro tanto puede decirse de la acción sobre la frecuencia

cardíaca, que resulta disminuída por los derivados piperidínicos de las series I y III a dosis no demasiado elevadas.

El ECG, cuya conformación no es modificada por los compuestos clorados ni por los clorhidratos de dietilamina (186) o de vainillilamina (56), intermediarios de síntesis de las series ensayadas, sufre cambios con la mayoría de los productos aminados, según dosis inyectada.

El efecto observado más llamativo fue el de un aumento en la amplitud de deflexión de la onda S, manifestada sobre todo en la derivación D_{II} del ECG. Los preparados más activos parecen ser aquéllos con grupo terminal piperidínico.

En las condiciones experimentales de este estudio, tal propiedad de aumentar la deflexión de la onda S fue verificada solamente con la administración de sustancias con propiedades farmacológicas antiarrítmicas. De estos últimos, sólo los del tipo I de la clasificación de Vaughan Williams poseen una influencia notable sobre la onda S, a dosis farmacológicamente compatibles con niveles terapéuticos.

Una evaluación aproximada de la potencia de estas drogas

respecto de la acción sobre la onda S, permite fijar la actividad del derivado piperidínico de la Serie I como de cerca de un 70% del de la quinidina, mientras que la actividad del mismo derivado de la Serie III estaría en el orden del 18% de aquélla.

Los cambios de la onda S se acompañan además de modificaciones electrocardiográficas típicas de las sustancias antiarrítmicas, como prolongación del QRS y del segmento Q-T³⁰⁷.

El tipo de modificación mencionado hace pensar que estas sustancias poseen un efecto depresor sobre las funciones cardiovasculares, sobre todo del miocardio. Esta hipótesis resulta avalada por la potenciación observada con otras sustancias depresoras, como el propranolol (bloqueante β) y el verapamilo (bloqueante cálcico).

Tras la administración del primero, algunas sustancias ensayadas aumentaron la bradicardia observada y con repetición de dosis en muchos casos se llegó al paro cardíaco, Por su parte el verapamilo, además de acrecentar la acción bradycardizante, condujo a una potenciación en la influencia sobre

la onda S.

Las observaciones aquí discutidas permiten concluir que algunos términos de las series ensayadas poseen actividad depresora, sobre todo a nivel del músculo cardíaco, en forma semejante a la de algunos productos de conocida actividad antiarrítmica.

Debe considerarse sin embargo que la dilucidación de la posible actividad antiarrítmica deberá llevarse a efecto por medio de los tests farmacológicos tradicionales para la evaluación de estas sustancias³⁰⁸.

Del mismo modo, para el hallazgo de alguna molécula de estas series con posible interés terapéutico, deberá continuarse con la búsqueda de nuevos y más potentes derivados, ya que los efectos aquí discutidos sobre la FC, el ECG y la PA se observaron con dosis relativamente altas.

La línea más promisoría de productos parece ser la de origen vainillilamídico con grupo terminal piperidínico. Los próximos pasos de síntesis deberán considerar la sustitución del anillo bencénico con otro tipo de grupos funcionales, con

la esperanza de obtener una mayor actividad farmacodinámica.

Por último, no puede descartarse que estas sustancias posean algún tipo de actividad diferente al aquí discutido, pues el presente estudio se limitó exclusivamente a los parámetros cardiovasculares ya analizados.

PARTE EXPERIMENTAL

GENERALIDADES

Los puntos de fusión fueron determinados con un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de absorción en el IR se realizaron utilizando dos espectrofotómetros Perkin-Elmer, modelo 421 o modelo 710B, colocando la muestra en film, excepto en los casos en que se indica lo contrario.

Los espectros de RMN ^1H se efectuaron a 100 MHz con un espectrómetro Vorian-XL-100. Los espectros de RMN ^{13}C se realizaron con el equipo Varian XL-100-15 a 25,2 MHz por el método pulsado con transformada de Fourier, utilizando una computadora Varian 620/L-100 y una unidad de discos magnéticos Sykes 7000. El solvente empleado se indica en cada caso y se usó tetrametilsilano como señal de referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresaron en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Las señales se indican como singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (c), multiplete (m), banda ancha (b.a.). Los espectros de RMN ^{13}C se hicieron con soluciones 05,-0,6M, con un ancho de barrido de 5700 Hz usando pulsos de 30° y velocidad de repetición de pulsos de 0,71 segundos. Los espectros totalmente desacoplados de protones son el resultado de acumular 10000-15000 pulsos y se obtuvieron por irradiación del espectro de ^1H a una frecuencia central de 4-4,5 ppm según el caso.

Los espectros de masa (EM) se realizaron a 70 eV en un espectrómetro de masa Varian-MAT CH7-A, comandado por una computadora Varian-MAT Data System 166, con unidades de salida TRC Tektronix 4010 e impresora Tektronix 4631. En todos los casos los espectros se realizaron por introducción directa de las muestras.

Las cromatografías en capa delgada analíticas (ccd) se realizaron utilizando como fase fija silicagel G (Merck) y como reveladores vapores de yodo y ninhidrina 0,2% en acetona-piridina, con posterior calentamiento a 110°C.

Las ccd preparativas (1-2 mm de espesor) se efectuaron utilizando silicagel PF₂₅₄ (Merck), observándolas luego de desarrolladas a la luz ultravioleta (254 nm).

Los solventes de desarrollo en ccd fueron los siguientes: sistema 1: cloruro de metileno:metanol:amoníaco 40:10:1, sistema 2: cloruro de metileno:metanol 1:1, sistema 3: cloruro de metileno:metanol:amoníaco 60:40:2, sistema 4: cloruro de metileno:metanol:amoníaco 40:5:0,1 y sistema 5: cloruro de metileno:metanol 5:1. Para ccd preparativas se usó el sistema 1: cloruro de metileno:metanol 4:1.

Las cromatografías en columna se realizaron utilizando como adsorbentes: sistema 1: silicagel Davison (malla 200-300) y sistema 2: silicagel H (Merck) (malla 10-40). En el sistema 2 la elución se efectuó bajo presión utilizando aire comprimido.

Las cromatografías gas-líquido (cgl) se efectuaron en un cromatógrafo gaseoso Hewlett-Packard, modelo 5830 A, con detector de ionización de llama, equipado con columnas de vidrio de 1,80 m de longitud y 2 mm de diámetro interno, empacadas con las siguientes fases: sistema 1: Silar 10C 3,25% y sistema 2: OV-17 3%, sobre Chromosorb W-AW-DMCS. La temperatura del horno varió desde 100°C a 250°C a razón de 10°C/minuto. Todos los productos que no pudieron ser cristalizados fueron analizados por cgl obteniéndose un rango de pureza de 96-99,4%.

Los solventes orgánicos fueron evaporados a presión reducida. Las soluciones orgánicas fueron secadas por tratamiento con sulfato de magnesio anhidro.

I. PREPARACION DE DERIVADOS DE VAINILLILAMIDAS

- Vainillalldoxima

Se agregaron 1,52 g de vainillina a una solución conteniendo 695 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 1,112 g de acetato de sodio en 1 ml de etanol y 5 ml de agua a 50°C. Se agitó la mezcla durante 10 minutos y al agregar 4 ml más de agua precipitó un sólido blanco. Este fue recristalizado de benceno-eter de petroleo, obteniéndose 1,33 g (80%) de producto puro de p.f. 117-118°C (lit.⁷³: 117°C).

RMN ¹³C: ver tabla 41.

- Clorhidrato de vainillilamina (56)⁹

A una solución de 334 mg de vainillalldoxima en 20 ml de etanol conteniendo 0,6 ml de ácido clorhídrico concentrado se le agregaron 170 mg de paladio 10% sobre carbón y la mezcla fue hidrogenada a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 24 hs. hasta que una alícuota del sobrenadante analizada por ccd (sistema 1) no mostró mancha correspondiente al sustrato. Se eliminó el catalizador por filtración y la solución etanólica se concentró a presión reducida a aproximadamente un tercio de su volumen; se agregó eter etí-

lico hasta formación de un precipitado cristalino que se separó por filtración (322, mg, 85%). El clorhidrato puro fundió con descomposición a 220-221°C (lit.²³: 227°C, lit.⁶¹; 216-217 °C).

RMN ¹H: ver tabla 34.

RMN ¹³C: ver tabla 50.

- *Acetato de vainillina* (75)

Se trataron 122 mg de vainillina con 2,5 ml de anhídrido acético y 2,5 ml de piridina durante 18 hs. a temperatura ambiente. Se volcó la mezcla de reacción sobre ácido clorhídrico diluido y hielo y se extrajo con cloruro de metileno. Luego de lavar la fase orgánica con solución de ácido clorhídrico 2N y agua, se secó y se evaporó el solvente. Se obtuvo un sólido que por recristalización con etanol produjo 125 mg (80%) del producto deseado. p.f.: 77-78°C (lit.^{309,310} 77-78°C).

- *Vainillilamina* (55)

La obtención de vainillilamina se efectuó por dos métodos. En el primero (método 1) se intentó obtener directamente la base libre y en el segundo (método 2) se preparó el clorhidrato de vainillilamina a partir del cual se liberó la base.

Método 1.1 ⁶⁵

A 256 mg de acetato de amonio en 1 ml de metanol anhidro se le agregaron 45 mg de vainillina y 18 mg de cianoborohidru- ro de sodio. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura am- biente y se siguió su curso por ccd (sistema 2) revelando con iodo o ninhidrina. Se observó la aparición de una mancha rosa- da indicando la presencia de la amina primaria a las 24 hs. de reacción; como el cromatograma mostraba además aproximadamen- te 5 manchas más, no fue aislado el producto de la mezcla y se descartó el procedimiento.

Método 1.2

Se intentó el método 1.1 pero usando 58 mg de acetato de vainillina como sustrato. Después de 24 hs. de reacción se tra- tó la mezcla con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 2 y se evaporó el solvente. El residuo se trató con agua y se lavó con cloruro de metileno. La fase acuosa se alcalinizó con amo- níaco concentrado y se extrajo con cloruro de metileno obtenién- dose 8,4 mg de un aceite color caramelo que analizado por ccd (sistema 3) mostró cuatro manchas, entre ellas el producto de- seado.

Método 1.3

Se llevó a cabo con los mismos reactivos que 1.2 pero e-

fectuando la reacción en atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz. Se obtuvieron 10,5 mg de extracto de cloruro de metileno alcalino con las mismas características cromatográficas que el producto de 1.2.

Método 2

Se disolvieron 250 mg de clorhidrato de vainillilamina en 5 ml de agua. Se agregaron a esta solución 2 ml de amoníaco concentrado y 5 ml de eter etílico y se agitó vigorosamente hasta la aparición de un precipitado blanco. Al secarlo, protegido de la luz, se obtuvieron 182 mg (90%) de un sólido de p.f. 144-146°C (lit.¹⁸: 131-133°C, lit.²³: 145-146°C, lit.⁷⁸ 137°C).

Intento fallido de preparación de *p*-toluensulfoniloxivainillilamina

A una suspensión de 1,425 g de vainillilamina en 20 ml de cloruro de metileno mantenida a 0°C se agregaron 1,3 ml de trietilamina y 1,773 g de cloruro de *p*-toluensulfonilo. Concluido el agregado se dejó que la mezcla de reacción llegara a temperatura ambiente y se mantuvo en esas condiciones 24 hs. Luego se volcó la mezcla sobre agua y se decantó la fase orgánica, la que después de dos lavados más con agua se secó.

Por evaporación del solvente se obtuvo un sólido que recristalizado de etanol-agua produjo 2,36 g de un producto de p.f. 115-116°C. Por datos espectrocópicos se determinó que había reaccionado tanto el hidroxilo fenólico como el grupo amino de la bencilamina dando 4-p-toluensulfoniloxivainillil-p-toluensulfonamida (87).

RMN ^1H : ver tabla 33.

RMN ^{13}C : ver tabla 47.

- Benciloxivainillina (94)⁵⁴

A una solución de 1,52 g de vainillina en 30 ml de etanol se agregaron 610 mg de hidróxido de potasio en 0,6 ml de agua. Se calentó la mezcla a reflujo y se agregaron 1,27 g de cloruro de bencilo. Se prosiguió el calentamiento 5 hs. más y luego se mantuvo durante 72 hs. a -4°C. Se separaron los cristales que se filtraron y se recristalizaron de etanol, obteniéndose 1,55 g (64%) de producto puro de p.f. 63-64°C (lit.⁵⁴: 63°C).

RMN ^1H : ver tabla 24.

RMN ^{13}C : ver tabla 40.

EM (m/z,%): 242 (M,42), 151 (M-91,1), 123 (151-CO,5), 122 (123-H,3), 95 (C₆H₇O,2), 92 (C₇H₈,35), 91(C₇H₇,100), 77(95-H₂O,2), 65(C₅H₅,17).

- *Benciloxivainillalldoxima* (95) ⁹⁸

Se calentaron a reflujo durante una hora 1,2 g de benciloxivainillina con 500 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 1 g de acetato de sodio en 20 ml de etanol. Se evaporó el solvente y el aceite resultante se vertió sobre 20 ml de agua formándose un precipitado. Este se filtró y se recrystalizó de n-hexano dando 1,15 g (90%) de producto puro de p.f. 114-115°C (lit.³¹¹ 115°C).

IR (nujol): 3600 (OH), 1600 y 1580 (C=N).

RMN ¹H: ver tabla 24.

RMN ¹³C: ver tabla 41.

Intento fallido de preparación de *bencilidenvainillilamina* (91)

A una suspensión de 1,9 g de vainillilamina en 40 ml de cloruro de metileno contenida en un balón color caramelo bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 1 ml de benzaldehído, 50 ml de trietilamina y tamices moleculares de 4 Å. Se dejó reaccionar durante 18 hs. y se trató la mezcla con solución de ácido clorhídrico 2N, solución saturada de bicarbonato de sodio y luego agua. Después de secar la fase orgánica se evaporó el solvente y se obtuvo un líquido que analizado por cgl (sistema 2) mostró ser exclusivamente benzaldehído.

- Vainillilformamida (92) ^{95,312}

A una solución de 765 mg de vainillilamina y 12,5 ml d de ácido fórmico 98% mantenida a 50°C, se agregaron 4,3 ml d de anhídrido acético con una ampolla de decantación a una velocidad tal que la temperatura se mantuviera entre 50 y 60°C. Concluído el agregado se dejó reaccionar la mezcla durante 24 hs., luego se agregaron 10 ml de agua fría y hielo y se dejó en esas condiciones 2 hs. más. Como no hubo aparición de precipitado se extrajo con cloruro de metileno y luego de lavar la fase orgánica con solución saturada de bicarbonato de sodio hasta neutralidad y agua, se secó y se evaporó el solvente. Se obtuvieron 562 mg (62%) de un sólido blanco que recristalizado de benceno dio p.f. 123-124°C.

RMN ¹H: ver tabla 30.

RMN ¹³C: ver tabla 46.

EM (m/z,%): 181 (M,100), 152(M-29,13), 137(152-15,45), 93(C₆H₅O, 14), 65(C₅H₅,20).

- Benciloxivainillilformamida (93) ³¹³

A una solución de 312 mg de vainillilformamida en 50 ml de acetona se agregaron 386 mg de carbonato de potasio anhidro, 8 mg de ioduro de potasio y 0,25 ml de cloruro de bencilo. Se calentó a reflujo durante 48 hs. momento en que se observó por ccd (sistema 4) que el sistema presentaba una mancha única de

mayor R_f que la vainillilformamida. Se evaporó la acetona y el aceite semicristalizado se disolvió en cloruro de metileno y se sembró en una pequeña columna de silicagel G para separar el producto del exceso de cloruro de bencilo. Eliminado éste, se eluyó la benciloxivainillilformamida con una solución de metanol 5% en cloruro de metileno obteniéndose, por evaporación del solvente 440 mg (94%) de un producto blanco cristalino de p.f. 107-108°C.

RMN ^1H : ver tabla 30.

RMN ^{13}C : ver tabla 46.

EM (m/z, %): 271(M, 20), 226(M-45, 6), 180(M-91, 4), 91(C_7H_7 , 100), 65(C_5H_5 , 13).

- Benciloxivainillilamina (86)

Se intentó obtener por tres métodos diferentes.

Método 1. Hidrólisis de benciloxivainillilformamida^{95,312}

Se trataron 335 mg de benciloxivainillilformamida con 50 ml de ácido clorhídrico 0,5N. Se dejó reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 48 hs. y no se observó por ccd (sistema 1) ninguna modificación durante ese período de tiempo. Posteriormente se procedió a calentar a reflujo la mezcla de reacción, siguiendo el curso de la misma por ccd (sistema 1) cada hora. A las dos horas se observó la aparición de una mancha de R_f menor que el sustrato y a las 3 hs. apareció una ter-

cera mancha de R_f menor que las otras dos. Si se proseguía el calentamiento aumentaba la proporción de la mancha de menor R_f a expensas de las otras dos. A las 5 hs. se detectó sólo esa mancha de menor R_f . Luego de dejar enfriar, se extrajo la mezcla tres veces con cloruro de metileno y luego se liofilizó la fase acuosa. El residuo de liofilización se disolvió en metanol y reprecipitó en eter etílico obteniéndose 193 mg de un producto que fue identificado como clorhidrato de vainillilamina por su p.f. y su EM. Se repitió la reacción tratando la benciloxivainillilformamida con una solución 1N de ácido clorhídrico en metanol (preparada por dilución de 2 ml de ácido clorhídrico concentrado en 24 ml de metanol absoluto) durante 48 hs. a temperatura ambiente. Por ccd (sistema 1) se concluyó que no había ocurrido reacción alguna. Después de calentar este sistema durante 2 hs. se aislaron 27,5 mg (8%) de clorhidrato de benciloxivainillilamina y 140 mg (60%) de clorhidrato de vainillilamina.

Método 2. A través de la base de Schiff⁸⁶

Una mezcla conteniendo 1,12 g de vainillilamina, 0,77 ml de benzaldehído, una punta de espátula de ácido p-toluensulfónico, 12,5 ml de dimetilformamida y 2,5 g de tamices moleculares de 4 Å, se calentó a 40°C en atmósfera de nitrógeno. Luego de 8 hs. de calentamiento se decantaron los tamices moleculares

y se agregaron 1,4 g de carbonato de potasio anhidro, y después de 15 minutos 0,9 ml de cloruro de bencilo. Se dejó reaccionar 16 hs. calentando a 60°C y luego se agregaron 25 ml de ácido clorhídrico 2N, se agitó 15 minutos y se extrajo con éter etílico. La fase acuosa, neutralizada con carbonato de sodio, se extrajo con éter etílico y la fase etérea, después de ser lavada con agua y secada se evaporó obteniéndose 112 mg de un producto sólido. Este, analizado por ccd (sistema 4) mostró la presencia de dos productos mayoritarios que se separaron por cromatografía en columna (sistema 2). Los dos componentes se analizaron por espectrometría de masa. El producto de mayor R_f en ccd (27 mg, 1,1%) resultó ser la base de Schiff (benciloxibencilidenvainillilamina) y el producto de menor R_f (16 mg, 6,5%) mostró los picos correspondientes a la bencilooxivainillilamina.

Base de Schiff: EM (m/z , %): 331(M, 25), 242(M-91, 8), 227(242-15, 15), 91(C_7H_7 , 100).

Bencilooxivainillilamina: EM (m/z , %): 243(M, 47), 226(M-NH₃, 5), 152($C_8H_8O_2$, 25), 124(152-CO, 26), 91(C_7H_7 , 100), 65(C_5H_5 , 29), 30(CH₄N, 17).

Método 3. Reducción de bencilooxivainillalldoxima^{98,314}

A una suspensión de 180 mg de hidruro de aluminio y litio en 5 ml de tetrahidrofurano se agregó gota a gota duran-

te una hora y media una solución de 771 mg de benciloxivainilalldoxima en 20 ml de tetrahidrofurano. Luego de dejar reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 hs. se descompuso el exceso de hidruro de aluminio y litio con una solución de tetrahidrofurano:agua 1:1 y luego con una solución saturada de tartrato de sodio y potasio quedando las sales coaguladas en la solución amarillenta de tetrahidrofurano. Se filtró, y se evaporó el solvente. Al reducir el volumen de solvente quedaron dos fases, una inferior aceitosa y una superior acuosa. Esta última se descartó y la inferior se disolvió en ácido clorhídrico 2N y se liofilizó. El liofilizado se disolvió en etanol y se precipitó con eter etílico obteniéndose 568 mg (80%) de producto puro de p.f. 207-208°C, (lit.⁶¹ 207-208°C) RMN ¹H: ver tabla 34.

RMN ¹³C: ver tabla 50.

EM:m/z, %): 243 (M-HCl, 99), 226 (243-NH₃, 20), 152 (M-C₇H₇, 82), 136 (152-NH₂, 33), 92 (C₇H₈, 84), 91 (C₇H₇, 100), 65 (C₅H₅, 33).

- 3-cloro-N-vainillilpropionamida (82)

La condensación de vainillilamina con cloruro de 3-cloropropionilo se probó en distintas condiciones y solventes:

a) eter etílico^{21,315}

A una suspensión de 306 mg de vainillilamina en 15 ml de eter etílico se agregaron 0,1 ml de cloruro de 3-cloropropionilo. La mezcla de reacción permanció insoluble aún después de 3 hs. de reflujo y 18 hs. más a temperatura ambiente. Se evaporó el eter y el sólido resultante se trató con 15 ml de hidróxido de sodio 2N, se filtró, se acidificó el filtrado con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con eter etílico. Por evaporación del solvente se obtuvieron 10 mg (5%) de un aceite que resultó ser homogéneo en ccd (sistema 1) y en cgl (sistema 1). Posteriormente se repitió la reacción usando 153 mg de vainillilamina y agregando 1 ml de piridina. Se obtuvieron 24 mg (12%) de un producto idéntico al anterior analizado por ccd y cgl en las mismas condiciones.

IR: 3250(ancho,OH), 3120(NH), 1680(C=O), 825(C-Cl), 860,800

y 740(CH aromático)

RMN ¹H: ver tabla 32.

RMN ¹³C: ver tabla 47.

EM (m/z,%): 245(M+2,5), 243(M,15), 207(M-HCl,78), 152(C₈H₁₀NO, 40), 137(152-15,58), 122(137-15,27), 91(Cl(CH₂)₂CO, 10), 63(91-CO,12), 55(91-HCl,100).

b) acetato de etilo

A una suspensión de 132 mg de vainillilamina en acetato

de etilo anhidro se le agregaron a temperatura ambiente 2 ml de piridina anhidra y 0,1 ml de cloruro de 3-cloropropionilo. La mezcla de reacción permanció insoluble después de 1 hora a temperatura ambiente y al calentar a 60°C se observó que se disolvió parcialmente. Se calentó 8 hs. en total y luego se mantuvo 15 hs. a 30°C. Se evaporó el solvente y el residuo se trató como en lcaso a) excepto que se extrajo con cloruro de metileno. Se obtuvieron 56 mg (27%) de un aceite que analizado por ccd y EM coincidió con el producto obtenido en a).

c) dimetilsulfóxido

Se disolvieron 408 mg de vainillilamina en 40 ml de dimetilsulfóxido y 2,6 ml de piridina. A esta mezcla se le agregaron 0,3 ml de cloruro de 3-cloropropionilo y se dejó reaccionar a temperatura ambiente, siguiendo el curso de la reacción por ccd (sistema 1) y observándose múltiples manchas como consecuencia de productos de desomposición. Se obtuvo aproximadamente un 1% de rendimiento en producto determinado por cgl (sistema 1).

d) acetona

A una solución de 153 mg de vainillilamina en 50 ml de acetona anhidra se le agregó gota a gota una solución de 0,1 ml de cloruro de 3-cloropropionilo y 1 ml de piridina en 3

ml de acetona anhidra. Esta mezcla se llevó a ebullición y se controló el avance de la reacción por ccd (sistema 1). A las 5 hs. de reflujo se eliminaron las sales por filtración y se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con ácido clorhídrico 2N, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. Finalmente se secó y evaporó el solvente obteniéndose un residuo oleoso que mostró 99,4% de pureza por cgl (sistema 1) y posteriormente cristalizó de benceno. Por recrystalización de benceno se obtuvieron 134 mg (55%) de compuesto puro de p.f. 77-78°C. Se repitió la reacción en las mismas condiciones pero con 0,2 ml de cloruro de 3-cloropropionilo obteniéndose 190 mg (78%) de producto puro.

(3-N,N-dimetilamino)-N-vainillilpropionamida (96)

Se intentó sintetizar a partir de 3-cloro-N-vainillilpropionamida por distintos métodos:

Método 1

A una solución de 56 mg de 3-cloro-N-vainillilpropionamida en 1 ml de metanol se le agregaron 0,3 ml (1,7 mmoles) de una solución de dimetilamina 40% en agua. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente siguiendo el curso de la reacción por ccd (sistema 1) y después de 48 hs. no se observó formación de producto.

Método 2

Se trataron 180 mg (0,73 mmoles) de 3-cloro-N-vainillilpropionamida con 0,5 ml (7,4 mmoles) de dimetilamina en un tubo cerrado y se colocó el mismo en una estufa a 110°C donde se dejó 3 hs. Se analizó la mezcla de reacción por ccd (sistema 1) y se observó la presencia de numerosas manchas provenientes probablemente de productos de descomposición, que no fueron separados. Se repitió la experiencia con menores tiempos de calentamiento y a temperatura ambiente y no disminuyó la cantidad de manchas detectadas por ccd.

Método 3

Se disolvieron 243 mg (1 mmol) de 3-cloro-N-vainillilpropionamida en 5 ml de etanol absoluto a 0°C y se trataron con 5 mmoles de dimetilamina. La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo en esas condiciones con agitación durante 17 hs. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sistema 1) siendo eluido el producto deseado con cloruro de metileno:metanol 94:6. El compuesto puro por cgl (sistema 1) se transformó en su clorhidrato por tratamiento con ácido clorhídrico concentrado y liofilizado produciendo 180 mg (62%) del producto deseado.

IR: 3240(OH), 3120(NH), 1670(C=O), 860,790 y 750(CH aromático).

RMN ¹H: ver tabla 35.

RMN ^{13}C : ver tabla 51.

EM (m/z, %): 252 (M-HCl, 18), 207 (252-C₂H₇N, 4), 152 (C₈H₁₀NO, 4),
137 (152-15, 11), 58 (C₃H₈N, 100).

- (3-N,N-dietilamino)-N-vainillilpropionamida (97)

En este caso también se probó la reacción en distintas condiciones y se encontró que los mejores resultados se lograron luego de 3 hs. de calentamiento³¹⁶ con una relación cloroamida:amina 1:5, obteniéndose 238 mg de producto (78%).

IR: 3250 (OH), 3110 (NH), 1670 (C=O), 850, 800 y 740 (CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 36.

RMN ^{13}C : ver tabla 52.

EM (m/z, %): 280 (M-HCl, 11), 207 (280-C₄H₁₁N, 16), 152 (C₈H₁₀NO, 9),
137 (152-15, 40), 86 (C₅H₁₂N, 100), 58 (C₃H₈N, 88), 30
(CH₄N, 45).

- (3-N-isopropilamino)-N-vainillilpropionamida (98)

Se preparó como se indicó para la (3-N,N-dietilamino)-N-vainillilpropionamida excepto que la mezcla de reacción se reflujo durante 18 hs. El rendimiento del producto como su clorhidrato fue 242 mg (80%).

IR: 3250 (OH), 3110 (NH), 1680 (C=O), 860, 790 y 730 (CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 37.

RMN ^{13}C : ver tabla 53.

EM (m/z, %): 266 (M-HCl, 15), 152 (C₈H₁₀NO, 8), 137 (152-15, 28),
72 ((CH₃)₂CHNHCH₂, 100), 44 (C₂H₆N, 39), 30 (CH₄N, 85).

- (3-N-piperidinilamino)-N-vainillilpropionamida (99)

Se preparó como se indicó para la (3-N,N-dietilamino)-N-vainillilpropionamida excepto que la mezcla de reacción se reflujo durante 24 hs. El rendimiento en producto como su clorhidrato fue de 198 mg (60%).

IR: 3250 (OH), 3110 (NH), 1680 (C=O), 860, 790 y 730 (CH aromático).

RMN ¹H: ver tabla 38.

RMN ¹³C: ver tabla 54.

EM (m/z, %): 292 (M-HCl, 12), 152 (C₈H₁₀NO, 24), 137 (152-15, 23),
98 (C₆H₁₂N, 100), 30 (CH₄N, 42).

- 4-cloro-N-vainillilbutiramida (83)

Se preparó en la forma descripta para la 3-cloro-N-vainillilpropionamida usando 153 mg de vainillilamina, 1 ml de piridina, 0,2 ml de cloruro de 4-clorobutirilo y acetona anhidra como solvente. La mezcla de reacción se reflujo durante 7 hs. Se obtuvieron 208 mg (81%) de un producto oleoso que no pudo ser cristalizado pero mostró 99,3% de pureza por cgl (sistema 1).

IR: 3230 (ancho, OH), 3100 (NH), 1675 (C=O), 830 (C-Cl), 860, 810 y
740 (CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 32.

RMN ^{13}C : ver tabla 47.

EM (m/z, %): 259 (M+2, 8), 257 (M, 23), 221 (M-HCl, 6), 152 ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}$, 41), 137 (152-15, 100), 122 (137-15, 38), 105 ($\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{CO}$, 11), 77 (105-CO, 12).

- (4-N,N-dimetilamino)-N-vainillilbutiramida (100)

Se intentó sintetizar a partir de 4-cloro-N-vainillilbutiramida por distintos métodos:

Método 1

Se preparó en las mismas condiciones que la (3-N,N-dimetilamino)-N-vainillilpropionamida por el método 2 y los resultados fueron similares por lo que se descartó el procedimiento.

Método 2

Mediante un procedimiento idéntico al método 3 para la obtención de (96) se preparó con un 56% de rendimiento el clorhidrato de (4-N,N-dimetilamino)-N-vainillilbutiramida.

Método 3

Se colocaron 1,26 g de clorhidrato de dimetilamina en el fondo de un tubo de vidrio con un barzo lateral, en el que se introdujeron 2,5 ml de solución de hidróxido de sodio 2,5N.

Este sistema se conectó a un balón, en el cual había 142 mg (0,55 mmoles) de 4-cloro-N-vainillilbutiramida disueltos en 5 ml de benceno anhidro y 0,7 ml de metanol absoluto. En la figura 16 se representa un esquema del aparato utilizado. Se hizo vacío en el sistema abriendo las llaves A, B y C hasta que la mezcla de solventes entró en ebullición y luego se cerró la llave C. A continuación se congeló la mezcla contenida en el balón por inmersión del mismo en un baño de acetona a -30°C . Cuando la mezcla estuvo totalmente congelada, se abrió la llave C y se continuó evacuando el sistema por 10 minutos más y luego se cerraron las tres llaves.

Posteriormente, permitiendo que la solución de hidróxido de sodio entrara en contacto con el clorhidrato de dimetilamina, se liberó la dimetilamina. Abriendo las llaves A y C se condensó la dimetilamina en el balón conteniendo 4-cloro-N-vainillilbutiramida y la mezcla de benceno-metanol, que estaba exteriormente refrigerado, manteniéndolo así durante una hora. Se quitó el baño refrigerante y se dejó 24 hs. a temperatura ambiente para que la transferencia fuera total. Finalmente se filtraron los cristales formados en la mezcla y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo analizado por ccd mostró una pequeña proporción de 4-cloro-N-vainillilbutiramida sin reaccionar. El producto puro se obtuvo por purificación de la mezcla de reacción por cromatografía en columna, eluyéndose con cloruro de metileno:metanol 9:1. Se transformó en

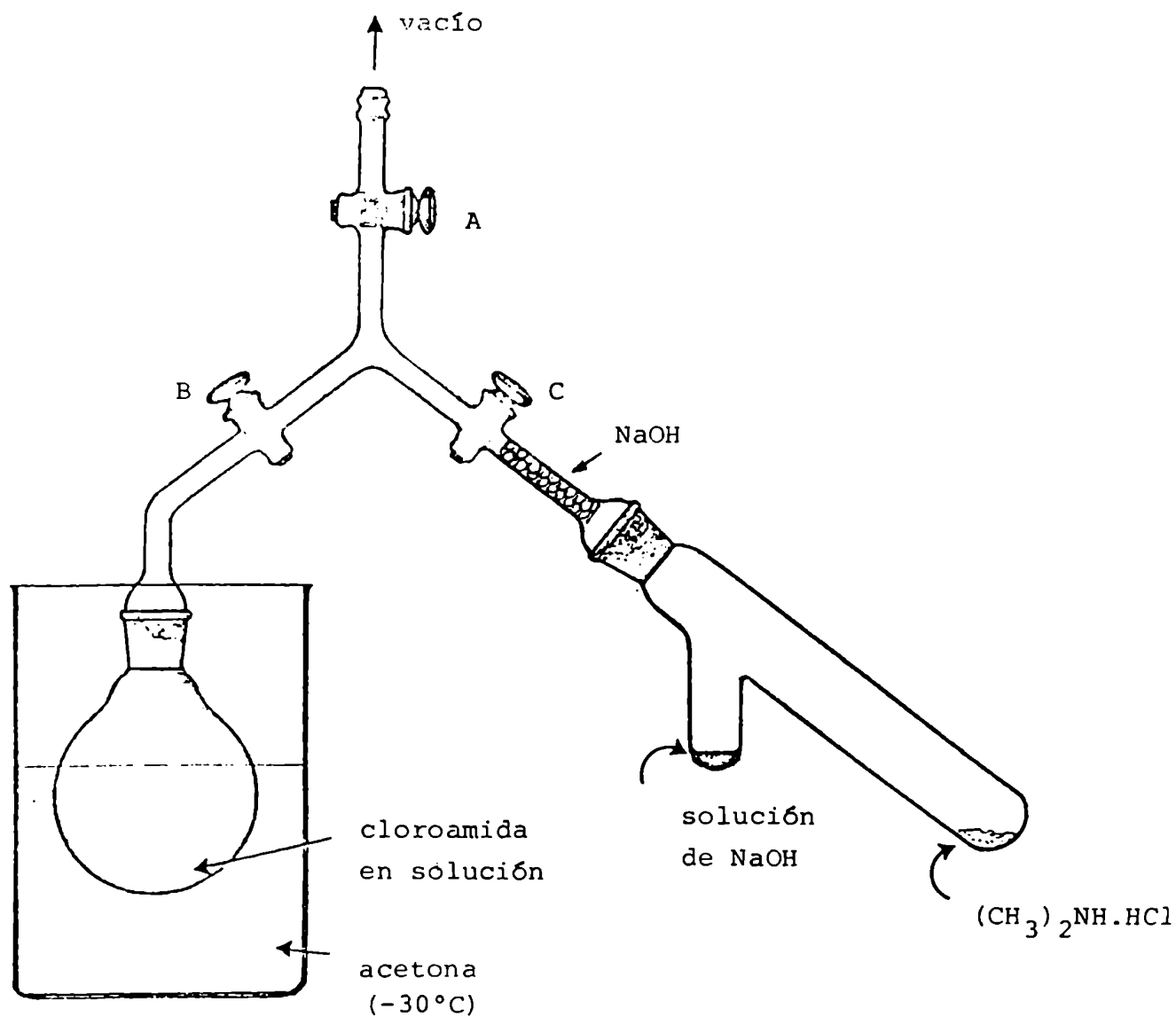


Figura 16. Equipo de reacción para la síntesis de (100) y otras (N,N-dimetilamino)-N-bencilamidas.

su clorhidrato obteniéndose 130 mg (76%).

IR: 3250(OH), 3100(NH), 1675(C=O), 850,800 y 740 (CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 35.

RMN ^{13}C : ver tabla 51.

EM (m/z,%): 266(M-HCl,7), 221(266-C₂H₇N,6), 152(C₈H₁₀NO,9),
137(152-15,17), 86(C₅H₁₂N,11), 72(86-14,6 C₄H₉N,
50), 58(C₃H₈N,100).

- (4-N,N-dietilamino)-N-vainillilbutiramida (101)

Se probó la reacción de 4-cloro-N-vainillilbutiramida con dietilamina a temperatura ambiente y a distintos tiempos de calentamiento, obteniéndose los mejores resultados manteniendo una solución de 257 mg de (83) (1mmol) en etano absoluto y 0,5 mls de dietilamina a reflujo durante 3 hs. Luego se purificó el producto de la misma forma que los anteriores y se obtuvieron 203 mg (61%) de producto puro transformado en clorhidrato.

IR: 3240(OH), 3100(NH), 1690(C=O), 850, 800 y 730(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 36.

RMN ^{13}C : ver tabla 52.

EM (m/z,%): 294(M-HCl,10), 152(C₈H₁₀NO,15), 137(152-15,48),
86(C₅H₁₂N,100), 58(C₃H₈N,76).

- (4-N-isopropilamino)-N-vainillilbutiramida (102)

Se preparó como se indicó para la (4-N,N-dietilamino)-N-vainillilbutiramida excepto que la mezcla de reacción se reflujoó durante 12 hs. El rendimiento del producto como su clorhidrato fue 243 mg (77%).

IR: 3280(OH), 3150(NH), 1680(C=O), 850,790 y 740(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 37.

RMN ^{13}C : ver tabla 53.

EM (m/z,%): 280(M-HCl,9), 152(C₈H₁₀N,7), 137(152-15,25), 72
((CH₃)₂CHNHCH₂,100), 44(C₂H₆N,45).

- (4-N-piperidinilamino)-N-vainillilbutiramida (103)

Se preparó como se indicó para la (4-N,N-dietilamino)-N-vainillilbutiramida excepto que la mezcla de reacción se reflujoó durante 19 hs. El rendimiento del producto como su clorhidrato fue 230 mg (67%).

IR: 3250(OH), 3110(NH), 1690(C=O), 860,800 y 730(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 38.

RMN ^{13}C : ver tabla 54.

EM (m/z,%): 306(M-HCl,11), 152(C₈H₁₀NO,25), 137(152-15,18),
98(C₆H₁₂N,100), 30(CH₄N,38).

- 5-cloro-N-vainillilvaleramida (84)

Se preparó en la forma descripta para la 3-cloro-N-vaini-

lilpropionamida usando acetona como solvente. Partiendo de 844 mg de vainillilamina y 1,4 ml de cloruro de 5-clorovalerilo se obtuvieron 1,172 g (78%) de producto puro en un 99,0% por cgl (sistema 1).

IR: 3200(OH), 3100(NH), 1675(C=O), 835 (C-Cl), 860,800 y 750 (CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 32.

RMN ^{13}C : ver tabla 47.

EM (m/z,%): 273(M+2,21), 271(M,56), 152(C₈H₁₀NO,50), 137(152-15,100), 122(137-15,42), 119(Cl(CH₂)₄CO,8), 91 (119-CO,18).

- 5-cloro-N-benciloxivainillilvaleramida (85)

A una solución acuosa conteniendo 837 mg (3 mmoles) de clorhidrato de benciloxivainillilamina en 15 ml de agua se le agregaron 1,6 g de carbonato de potasio y 15 ml de eter etílico. A esta mezcla mantenida a 0°C y con agitación suave se le agregó gota a gota una solución de 0,9 ml de cloruro de 5-clorovalerilo en eter etílico. Concluido el agregado se dejó reaccionar sin agitación durante 30 minutos y luego se agitó la mezcla vigorosamente. Se separó la fase etérea y se lavó con agua, ácido clorhídrico 2N y nuevamente con agua y finalmente se secó. La evaporación del solvente produjo un residuo que se recrystalizó en etanol:agua 1:1 dando 920 mg (85%) de producto puro de p.f. 97-98°C.

IR (nujol): 3280 (NH), 1630 (C=O), 830 (C-Cl).

RMN ^1H : ver tabla 32.

RMN ^{13}C : ver tabla 47.

EM (m/z, %): 363 (M+2, 14), 361 (M, 40), 271 (M-90, 16), 269 (M-C₇H₈, 48), 226 (C₁₅H₁₄O₂, 20), 152 (C₈H₁₀NO, 90), 92 (C₇H₈, 21), 91 (C₇H₇, 100).

- (5-N,N-dimetilamino)-N-benciloxivainillilvaleramida (104)

Se preparó en la forma indicada para la (4-N,N-dimetilamino)-N-vainillilbutiramida (100) utilizando 237 mg (0,65 mmoles) de 5-cloro-N-benciloxivainillilvaleramida y benceno anhidro como solvente. El producto puro se obtuvo por purificación de la mezcla de reacción por cromatografía en capa preparativa (sistema 1), obteniéndose 203 mg (77%) del producto transformado en clorhidrato.

IR: 3200 (NH), 1675 (C=O).

RMN ^1H : ver tabla 35.

RMN ^{13}C : ver tabla 51.

EM (m/z, %): 370 (M-HCl, 18), 279 (M-91, 18), 152 (C₈H₁₀NO, 7), 91 (C₇H₇, 42), 86 (C₅H₁₂N, 29), 58 (C₃H₈N, 100).

- (5-N,N-dietilamino)-N-benciloxivainillilvaleramida (105)

Se disolvieron 180 mg (0,5 mmoles) de 5-cloro-N-benciloxivainillilvaleramida en 10 ml de etanol absoluto y se trata-

ron con 0,25 ml (2,5 mmoles) de dietilamina. La mezcla de reacción se reflujo durante 3 hs. Se evaporó el solvente y se purificó por cromatografía en capa preparativa (sistema 1) obteniéndose 120 mg (61%) de producto puro.

IR: 3180 (NH), 1680 (C=O).

RMN ^1H : ver tabla 36.

RMN ^{13}C : ver tabla 52.

EM (m/z,%): 398 (M-HCl, 15), 307 (M-91, 19), 152 ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}$, 17), 91 (C_7H_7 , 36), 86 ($\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}$, 22), 58 ($\text{C}_3\text{H}_8\text{N}$, 100).

- (5-N-isopropilamino)-N-benciloxivainillilvaleramida (106)

Se preparó en la forma indicada para (105) excepto que la relación cloroamida:amina fue 1:3, y la mezcla se reflujo durante 6 hs. Partiendo de 180 mg de 5-cloro-N-benciloxivainillilvaleramida se obtuvieron 132 mg (69%) de producto puro.

IR: 3250 (NH), 1670 (C=O).

RMN ^1H : ver tabla 37.

RMN ^{13}C : ver tabla 53.

EM (m/z,%): 384 (M-HCl, 12), 152 ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}$, 17), 137 (152-15, 8), 91 (C_7H_7 , 100), 72 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHNHCH}_2$, 11), 44 ($\text{C}_2\text{H}_6\text{N}$, 20).

- (5-N-piperidinilamino)-N-benciloxivainillilvaleramida (107)

Se preparó en la forma descripta para (105) excepto que la mezcla de reacción se reflujo durante 6 hs. Partiendo de

180 mg de cloroamida se obtuvieron 130 mg (63%) de clorhidrato.

IR: 3200(NH), 1675(C=O).

RMN ^1H : ver tabla 38.

RMN ^{13}C : ver tabla 54.

EM (m/z,%): 410(M-HCl,10), 319(M-91,13), 152(C₈H₁₀NO,20), 98 (C₆H₁₂N,100), 91(C₇H₇,87).

- (5-N,N-dimetilamino)-N-vainillilvaleramida (108)

Se disolvieron 150 mg de (5-N,N-dimetilamino)-N-benciloxi-vainillilvaleramida en 20 ml de etanol absoluto. A esta solución se agregaron 30 mg de Pd 10% sobre carbón. La mezcla se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 25 hs. hasta que cesó el consumo de hidrógeno. Se eliminó el catalizador por filtración, el que a su vez fue lavado con dos porciones de 10 ml de etanol. La mezcla de reacción mostró ser homogénea en ccd (sistemas 2 y 5). Por evaporación del solvente se obtuvo el producto puro por cgl (sistema 1) que fue transformado en el clorhidrato de la manera ya descripta. Se obtuvieron 106 mg (96%).

IR: 3300(OH), 3180(NH), 1680(C=O), 850,800 y 750(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 35.

RMN ^{13}C : ver tabla 51.

EM (m/z,%): 280(M-HCl,8), 235(280-C₂H₇N,9), 152(C₈H₁₀NO,5), 137(152-15,20), 58(C₃H₈N,100).

- (5-N,N-diethylamino)-N-vainillilvaleramida (109)

Se hidrogenaron 100 mg de (105) en las mismas condiciones que (108) obteniéndose 86 mg (97%) de producto como clorhidrato.

IR: 3250(OH), 3200(NH), 1680(C=O), 860,790 y 750(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 36.

RMN ^{13}C : ver tabla 52.

EM (m/z,%): 308(M-HCl,11), 152(C₈H₁₀NO,17), 137(152-15,42),
86(C₅H₁₂N,100), 58(C₃H₈N,69).

- (5-N-isopropilamino)-N-vainillilvaleramida (110)

Se hidrogenaron 100 mg de (106) en las mismas condiciones que (108) obteniéndose 82 mg (89%) de producto como clorhidrato.

IR: 3250(OH), 3200(NH), 1680(C=O), 860,790 y 750(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 37.

RMN ^{13}C : ver tabla 53.

EM (m/z,%): 294(M-HCl,13), 152(C₈H₁₀NO,9), 137(152-15,20), 72
((CH₃)₂CHNHCH₂,100), 44(C₂H₆N,43).

- (5-N-piperidinilamino)-N-vainillilvaleramida (111)

Se hidrogenaron 100 mg de (107) en las mismas condiciones que (108) obteniéndose 83 mg (96%) de producto como clorhidrato.

IR: 3280(OH), 3110(NH), 1675(C=O), 850,790 y 740(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 38.

RMN ^{13}C : ver tabla 54.

EM (m/z,%): 320 (M-HCl, 12), 152 ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}$, 24), 137 (152-15, 16), 98 ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$, 100).

- *Acetoxivainillilacetamida* (150)

Se dejaron reaccionar 306 mg de vainillilamina con 12,5 ml de anhídrido acético y 12,5 ml de piridina a temperatura ambiente durante 15 hs. Luego se volcó la mezcla de reacción sobre agua-hielo y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N, solución saturada de bicarbonato de sodio y luego agua. Por evaporación del solvente se obtuvieron 430 mg (90%) de un aceite amarillo pálido homogéneo por cgl (sistema 2).

RMN ^1H : ver tabla 31.

RMN ^{13}C : ver tabla 46.

- *Vainillilpropionamida* (112)

Se disolvieron 150 mg de vainillilamina en 20 ml de acetona anhidra y 1 ml de piridina a 60°C. Luego se agregó gota a gota una solución de 0,2 ml de cloruro de propionilo en 20 ml acetona anhidra. Se siguió el curso de la reacción por ccd (sistema 1) y a las 6 hs. ya no se observó mancha de vainillilamina. Se filtraron las sales, se evaporó la acetona y el re-

siduo, luego de disolverse en cloruro de metileno se lavó con ácido clorhídrico 2N, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. Por evaporación del solvente se obtuvo un sólido que recristalizado de benceno produjo 156 mg (75%) de producto puro de p.f. 109-110°C (lit.²¹ 108-110°C).

RMN ¹H: ver tabla 31.

RMN ¹³C: ver tabla 46.

EM (m/z,%): 209(M,68), 152(C₈H₁₀NO,78), 137(152-15,100), 122 (137-15,60), 57(COCH₂CH₃,53).

II. PREPARACION DE DERIVADOS DE PIPERONILAMIDAS

- *Piperonaldoxima* (114) ³¹⁷

A una solución conteniendo 695 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 1,11 g de acetato de sodio en 1 ml de agua y 5 ml de etanol, mantenida a 50°C, se agregaron 1,5 g de piperonal. Luego de agitar la mezcla durante 10 minutos cristalizó la oxima. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó. La recristalización con etanol:agua produjo 1,48 g (98%) de piperonaldoxima pura de p.f. 110-111°C (lit.³¹⁸ 111°C).

RMN ¹H: ver tabla 24.

RMN ¹³C: ver tabla 41.

- *Piperonilamina* (113)

Una mezcla de 330 mg de piperonaldoxima y 150 mg de Pd

10% sobre carbón en 30 ml de etanol y 0,6 ml de ácido clorhídrico concentrado fue hidrogenada a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 18 hs. hasta que cesó el consumo que resultó ser de dos equivalentes molares de hidrógeno. Se eliminó el catalizador por filtración. La mezcla fue analizada por ccd (sistema 1), encontrándose que era homogénea y que revelaba tanto con iodo como con solución de ninhidrina, est último indicativo de la presencia de una amina primaria. La solución etanólica se concentró a presión reducida a aproximadamente un tercio de su volumen y luego se agregó eter etílico hasta que se formó un precipitado blanco cristalino que se separó por filtración. Se obtuvieron 355 mg (95%) de producto puro que fundió con descomposición a 238-239°C (lit.³¹⁹ 238-239°C).

RMN ¹H: ver tabla 34.

RMN ¹³C: ver tabla 50.

- 3-cloro-N-piperonilpropionamida (116) ⁵⁷

A una solución acuosa conteniendo 318 mg de clorhidrato de piperonilamina se le agregaron 532 mg de carbonato de potasio y 5 ml de eter etílico. A esta mezcla mantenida a 0°C y con agitación suave se le agregó gota a gota una solución de 0,2 ml de cloruro de 3-cloropropionilo en eter etílico. Concluído el agregado se dejó reaccionar sin agitación durante 30 minutos y luego se agitó la mezcla vigorosamente. Se

separó la fase etérea y se lavó con agua, con ácido clorhídrico 2N, nuevamente con agua y se secó. La evaporación del solvente produjo un residuo cristalino que se recrystalizó de metanol:agua dando 362 mg (88%) del producto puro de p.f. 88-89°C (lit.⁵⁶ 89°C).

IR (nujol): 3125 (NH), 1660(C=O), 1105(C-O-C), 935(C-O-C en el anillo metilendioxi), 825,800 y 740 (CH aromático).

RMN ¹H: ver tabla 32.

RMN ¹³C: ver tabla 47.

EM (m/z,%): 243(M+2,13), 241(M,43), 150(C₈H₈NO,40), 135(150-15,100), 77(C₆H₅,13).

- (3-N,N-dimetilamino)-N-piperonilpropionamida (119)

Se preparó en la forma descripta para (100) utilizando 202 mg (0,8 mmoles) de 3-cloro-N-piperonilpropionamida y benceno como solvente. Luego de filtrar los cristales formados en la mezcla y evaporarse el solvente a presión reducida, el residuo se trató con ácido clorhídrico 2N. Este extracto, después de ser lavado con cloruro de metileno, se alcalinizó con hidróxido de sodio 7N y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con agua, se secó y se evaporó el solvente. El residuo se trató con ácido clorhídrico concentrado y se liofilizó produciendo 186 mg (65%) del producto. Aunque este compuesto no se pudo cristalizar, mostró 99,4% de pure-

za por cgl (sistema 2).

IR: 3130(NH), 1650(C=O), 1105(C-O-C), 930(C-O-C en el anillo metilendioxi) 860,790 y 750(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 35.

RMN ^{13}C : ver tabla 51.

EM (m/z,%): 250(M-HCl,11), 205(M-C₂H₇N,21), 150(C₈H₈NO,23),
135(150-15,35), 58(C₃H₈N,100).

- (3-N,N-dietilamino)-N-piperonilpropionamida (120)

Se disolvieron 241 mg de 3-cloro-N-piperonilpropionamida en 5 ml de una solución de cloruro de metileno:etanol absoluto 2:1 y se trataron con 5 mmoles de dietilamina. Luego de reflujar la mezcla durante 5 hs. se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sistema 2) s siendo eluido el producto deseado con cloruro de metileno:metanol 99:1 y transformado en su clorhidrato. Este fue disuelto en etanol y cristalizado con eter etílico produciendo 240 mg (76%) de producto puro de p.f. 149-150°C.

IR (nujol): 3120(NH), 1670(C=O), 1105(C-O-C), 905 (C-O-C en el anillo metilendioxi), 850,780 y 750(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 36.

RMN ^{13}C : ver tabla 52.

EM (m/z,%): 278 (M-HCl,13), 150(C₈H₈NO,9), 135(150-15,68),
86(C₅H₁₂N,100), 58(C₃H₈N,15).

- (3-N-isopropilamino)-N-piperonilpropionamida (121)

Se preparó como se indicó para (120) excepto que la mezcla de reacción se reflujo durante 8 hs. El rendimiento del producto como su clorhidrato fue 243 mg (80%) con p.f. 135-136°C. IR (nujol): 3110(NH), 1670(C=O), 1105(C-O-C), 930(C-O-C en el anillo metilendioxi), 860, 810 y 750(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 37.

RMN ^{13}C : ver tabla 53.

EM (m/z, %): 264 (M-HCl, 4), 150 ($\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}$, 7), 135 (150-15, 100), 72 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHNHCH}_2$, 22), 44 ($\text{C}_2\text{H}_6\text{N}$, 14).

- (3-N-piperidinilamino)-N-piperonilpropionamida (122)

Se preparó como se indicó para (120) excepto que la mezcla de reacción se reflujo durante 15 hs. El rendimiento del producto como su clorhidrato fue 250 mg (76%) y su p.f. 178-179°C. IR (nujol): 3110(NH), 1670(C=O), 1105(C-O-C), 930(C-O-C en el anillo metilendioxi), 860, 790 y 740(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 38.

RMN ^{13}C : ver tabla 54.

EM (m/z, %): 290 (M-HCl, 20), 150 ($\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}$, 10), 135 (150-15, 30), 98 ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$, 100).

- 4-cloro-N-piperonilbutiramida (117)

Se preparó en la forma descripta para (116) utilizando

318 mg de clorhidrato de piperonilamina y 0,3 ml cloruro de 4-clorobutirilo. El producto se purificó por recristalización en metanol:agua obteniéndose 219 mg (86%) de producto puro de p.f. 73-74°C.

IR (nujol): 3120(NH), 1665(C=O), 1100(C-O-C), 935(C-O-C en el anillo metilendioxi), 825,800 y 740(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 32.

RMN ^{13}C : ver tabla 47.

EM (m/z,%): 257(M+2,13), 255(M,43), 150($\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}$,40), 135(150-15,100), 77($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$,13).

- (4-N,N-dimetilamino)-N-piperonilbutiramida (123)

Se preparó en la forma indicada para (119) partiendo de 255 mg de 4-cloro-N-piperonilbutiramida y obteniéndose 180 mg (60%) de producto como clorhidrato.

IR: 3125(NH), 1650(C=O), 1105(C-O-C), 925(C-O-C en el anillo metilendioxi), 860,790 y 750(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 35.

RMN ^{13}C : ver tabla 51.

EM (m/z,%): 264(M-HCl,22), 150($\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}$,4), 135(150-15,31), 58($\text{C}_3\text{H}_8\text{N}$,100).

- (4-N,N-dietilamino)-N-piperonilbutiramida (124)

241 mg de 4-cloro-N-piperonilbutiramida se disolvieron

en 6 ml de una solución de benceno:cloruro de metileno 2:1 y se trataron con 4 mmoles de dietilamina. La mezcla de reacción se reflujo durante 6 hs. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (sistema 2) eluyéndose el producto con cloruro de metileno:metanol 99:1. El producto puro se transformó en su clorhidrato produciendo 220 mg (67%). del mismo.

IR: 3125(NH), 1670(C=O), 1100(C-O-C), 905(C-O-C en el anillo metilendioxi), 850,790 y 755(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 36.

RMN ^{13}C : ver tabla 52.

EM (m/z,%): 292(M-HCl,2), 150($\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}$,49), 135(150-15,79) 86 ($\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}$,100), 58($\text{C}_3\text{H}_8\text{N}$,21).

- (4-N-isopropilamino)-N-piperonilbutiramida (125)

Se preparó como se indicó para (124) excepto que la mezcla de reacción se reflujo durante 10 hs. y la relación cloroamida:amina fue 1:3. Partiendo de 255 mg de (117) el rendimiento del producto como clorhidrato fue de 213 mg (66%).

IR: 3110(NH), 1675(C=O), 1100(C-O-C), 930(C-O-C en el anillo metilendioxi), 860,795 y 740(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 37.

RMN ^{13}C : ver tabla 53.

EM (m/z,%): 278(M-HCl,3), 150($\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}$,89), 135(150-15,100), 72 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHNHCH}_2$,18), 44($\text{C}_2\text{H}_6\text{N}$,8).

- (4-N-piperidinilamino)-N-piperonilbutiramida (126)

Se preparó como se indicó para (124) excepto que la mezcla de reacción se reflujo durante 17 hs. y la relación clo-roamida:amina fue 1:5. Partiendo de 255 mg de 4-cloro-N-piperonilbutiramida el rendimiento del producto como clorhidrato fue 215 mg (63%).

IR: 3110(NH), 1680(C=O), 1110(C-O-C), 935(C-O-C en el anillo metilendioxi), 860, 810 y 750(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 38.

RMN ^{13}C : ver tabla 54.

EM (m/z,%): 304(M-HCl,18), 150(C₈H₈NO,12), 135(150-15,35), 98 (C₆H₁₂N,100).

- 5-cloro-N-piperonilvaleramida (118)

Se preparó como se indicó para (116) utilizando 318 mg de clorhidrato de piperonilamina y 0,3 ml de cloruro de 5-cloro-valerilo. El producto se purificó por recristalización en metanol:agua obteniéndose 188 mg (70%) de rendimiento. El p.f. fue 63-64°C.

IR (nujol): 3110(NH), 1670(C=O), 1100(C-O-C), 930(C-O-C en el anillo metilendioxi), 825,800 y 740(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 32.

RMN ^{13}C : ver tabla 47.

EM (m/z,%): 271(M+2,9), 269(M,31), 150(C₈H₈NO,35), 135(150-15,100), 77(C₆H₅,12).

- (5-*N,N*-dimetilamino)-*N*-piperonilvalermina (127)

Se preparó en la forma descripta para (119) partiendo de 269 mg de 5-cloro-*N*-piperonilvalermina y obteniéndose 191 mg (61%) de producto como clorhidrato.

IR: 3120(NH), 1660(C=O), 1105(C-O-C), 925(C-O-C en el anillo metilendioxi), 860, 800 y 750(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 35.

RMN ^{13}C : ver tabla 51.

EM (m/z,%): 278(M-HCl,11), 150(C₈H₈NO,50), 135(150-15,100), 58(C₃H₈N,80).

- (5-*N,N*-dietilamino)-*N*-piperonilvalermina (128)

Se disolvieron 127 mg (0,5 mmoles) de (118) en 6 ml de una solución de benceno:cloruro de metileno 4:1 y se trataron con 2,5 mmoles de dietilamina. La mezcla se reflujo durante 6 hs. Se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (sistema 2) eluyéndose el producto con cloruro de metileno:metanol 99:1. El producto puro se transformó en su clorhidrato produciendo 240 mg (70%) del mismo.

IR: 3120(NH), 1665(C=O), 110(C-O-C), 930(C-O-C en el anillo metilendioxi), 850,790 y 740(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 36.

RMN ^{13}C : ver tabla 52.

EM (m/z, %): 306 (M-HCl, 9), 150 (C₈H₈NO, 50), 135 (150-15, 100), 72 (C₄H₁₀N, 17), 44 (C₄H₆N, 10).

- (5-N-isopropilamino)-N-piperonilvaleramida (129)

Se preparó como se indicó para (128) excepto que la mezcla de reacción se reflujo durante 24 hs. Partiendo de 270 de 5-cloro-N-piperonilvaleramida se obtuvieron 230 mg (70%) de producto como clorhidrato.

IR: 3110 (NH), 1670 (C=O), 1050 (C-O-C), 930 (C-O-C en el anillo metilendioxi), 860, 800 y 750 (CH aromático).

RMN ¹H: ver tabla 37.

RMN ¹³C: ver tabla 53.

EM (m/z, %): 292 (M-HCl, 6), 150 (C₈H₈NO, 76), 135 (150-15, 100), 72 ((CH₃)₂CHNHCH₂, 17), 44 (C₂H₆N, 10).

- (5-N-piperidinilamino)-N-piperonilvaleramida (130)

Se preparó en la misma forma que (128) excepto que la mezcla de reacción se reflujo durante 24 hs. Partiendo de 270 mg de 5-cloro-N-piperonilvaleramida se obtuvieron 265 mg de producto (75%) como clorhidrato.

IR: 3120 (NH), 1670 (C=O), 1100 (C-O-C), 935 (C-O-C en el anillo metilendioxi), 860, 800 y 740 (CH aromático).

RMN ¹H: ver tabla 38.

RMN ¹³C: ver tabla 54.

EM (m/z, %): 318 (M-HCl, 15), 150 (C₈H₈NO, 22), 135 (150-15, 40), 98 (C₆H₁₂N, 100).

III. PREPARACION DE DERIVADOS DE VERATRILAMIDAS

- *Veratraldoxima*

Se intentó preparar en la forma indicada para la piperonaldoxima pero no se obtuvieron resultados satisfactorios. Luego se modificó este método reemplazando el acetato de sodio por carbonato de sodio pero se obtuvieron idénticos resultados. Finalmente se sintetizó de la siguiente manera¹²²: Se disolvieron 8,3 g (50 mmoles) de veratraldehído en 20 ml de etanol tibio y a esa solución se le agregó otra de 4,2 g (60 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina en 5 ml de agua tibia. Se mezclaron bien las dos soluciones y luego se agregó una solución de 3g de hidróxido de sodio en 4 ml de agua. Se dejó reaccionar la mezcla dos horas y media a temperatura ambiente y se agregaron 25 g de hielo picado. Luego se saturó la solución con dióxido de carbono y se dejó la mezcla 72 hs. a -4°C. Se formaron dos fases, la oleosa superior se trasvasó a un tubo, se trató con hielo picado y se indujo la cristalización del producto por raspado de las paredes del tubo. Se obtuvieron 7,3 g (80%) de oxima recristalizada de etanol:agua y de p.f. 94-95°C (lit.⁷³ 94-95°C).

RMN ^1H : ver tabla 24.

RMN ^{13}C : ver tabla 41.

EM (m/z,%): 182(M+1,10), 181(M,100), 166(M-15,14), 164($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$, 7), 138($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$,33), 77(C_6H_5 ,13), 51(77- C_2H_2 ,13).

- *Veratrilamina* (131)

Se preparó en la forma indicada para la piperonilamina, por hidrogenación de 180 mg de veratraldoxima. Se obtuvieron 187 mg de clorhidrato (92%) de p.f. 256-257°C(lit.⁵⁵ 257).

RMN ^1H : ver tabla 34.

RMN ^{13}C : ver tabla 50.

EM (m/z,%): 167(M-HCl,85), 166(167-H,62), 152(167-15,13), 137($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO-H}_2\text{CO}$,10) 136($\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$,100, 124(152-CO,20), 106($\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$,13).

- *3-cloro-N-veratrilpropionamida* (134)

Se preparó de igual forma que la 3-cloro-N-piperonilpropionamida partiendo de 345 mg de clorhidrato de veratrilamina. Se obtuvieron 166 mg (60%) de producto puro recristalizado de agua y de p.f. 105-106°C.

IR (nujol); 3120(NH) 1680(C=O), 830,800 y 770(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 32.

RMN ^{13}C : ver tabla 47.

EM (m/z,%): 259(M+2,27), 257(M,91), 167($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$,69), 166

($C_9H_{12}NO_2$, 10), 152 (167-15, 61), 151 (166-15, 100),
 136 (151-15, 87), 124 (152-CO, 13), 106 (124- H_2O , 9)
 77 (C_6H_5 , 12).

- (3-N,N-dimetilamino)-N-veratrilpropionamida (137)

Se preparó en la forma descripta para (100) utilizando 206 mg (0,8 mmoles) de 3-cloro-N-veratrilpropionamida y benceno como solvente. Se obtuvieron 190 mg (67%) de producto como clorhidrato que mostró 99% de pureza por cgl (sistema 2).

IR: 3130 (NH), 1660 (C=O), 860, 800 y 740 (CH aromático).

RMN 1H : ver tabla 35.

RMN ^{13}C : ver tabla 51.

EM (m/z, %): 226 (M-HCl, 20), 166 ($C_6H_{12}NO_2$, 6), 151 (166-15, 11),
 136 (151-15, 3), 58 (C_3H_8N , 100).

- (3-N,N-dietilamino)-N-veratrilpropionamida (138)

Se disolvieron 202 mg (0,8 mmoles) de 3-cloro-N-veratrilpropionamida en 5 ml de una solución de cloruro de metileno:etanol absoluto 1:1 y se trataron con 4 mmoles de dietilamina. Luego de refluja la mezcla durante 5 hs. se evaporó el solvente y el residuo se purificó por columna (sistema 2) siendo eluido el producto con cloruro de metileno:metanol 99:1 y transformado en su clorhidrato. Se obtuvieron 187 mg (62%).

IR: 3110(NH), 1660(C=O), 860, 800 y 750(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 36.

RMN ^{13}C : ver tabla 52.

EM (m/z,%): 294(M-HCl,19), 166($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$,14) 151(166-15,71)
136(151-15,18), 86($\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}$,100), 72($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}$,63),
58($\text{C}_3\text{H}_8\text{N}$,11).

- (3-N-isopropilamino)-N-veratrilpropionamida (139)

Se preparó como se indicó para (138) excepto que la mezcla de reacción se reflujo durante 4 hs. Partiendo de 150 mg de 3-cloro-N-veratrilpropionamida se obtuvieron 127 mg (67%) del producto como su clorhidrato.

IR: 3120(NH), 1680(C=O), 850,790 y 740(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 37.

RMN ^{13}C : ver tabla 53.

EM (m/z,%): 280(M-HCl,15), 166($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$,10), 151(166-15,70)
136(151-15,23), 72($(\text{CH}_3)_2\text{CHNHCH}_2$,100), 44($\text{C}_2\text{H}_6\text{N}$,19).

- (3-N-piperidinilamino)-N-veratrilpropionamida (140)

Se disolvieron 72 mg (0,3 mmoles) de 3-cloro-N-veratrilpropionamida en 3 ml de una solución de cloruro de metileno: etanol absoluto 1:1 y se trataron con 0,3 ml (3 mmoles) de piperidina. Se reflujo la mezcla de reacción durante 15 hs. se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromato-

grafía en columna (sistema 2) siendo eluido el producto con cloruro de metileno:metanol 99:1. Se obtuvieron 60 mg (59%) del clorhidrato.

IR: 3120(NH), 1680(C=O), 860,790 y 740(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 38.

RMN ^{13}C : ver tabla 54.

EM (m/z,%): 306(M-HCl,18), 166($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$,15), 151(166-15,66),
136(151-15,18), 98($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$,100).

- 4-cloro-N-veratrilbutiramida (135)

Se preparó en la forma descripta para (134). Partiendo de 406 mg de clorhidrato de veratrilamina se obtuvieron 434 mg (80%) de producto puro recristalizado de agua, de p.f.94-95°C.

IR (nujol):3120(NH), 1670(C=O), 840,800 y 750(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 32.

RMN ^{13}C : ver tabla 47.

EM (m/z,%): 273(M+2,30), 271(M,98), 167($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$,44), 166
($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$,8), 151(166-15,100), 137($\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2$,62),
124($\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$,7), 105($\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{CO}$,14), 77(C_6H_5 , 6
105-CO,9).

- (4-N,N-dimetilamino)-N-veratrilbutiramida (141)

Se preparó como se indicó para (137). Partiendo de 136 mg de cloroamida se obtuvieron 100 mg (63%) de clorhidrato.

IR: 3110(NH), 1670(C=O), 840,790 y 750(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 35.

RMN ^{13}C : ver tabla 51.

EM (m/z,%): 280(M-HCl,17), 166(C₉H₁₂NO₂,8), 151(166-15,12),
136(151-15,8), 58(C₃H₈N,100).

- (4-N,N-dietilamino)-N-veratrilbutiramida (142)

Se disolvieron 154 mg (0,6 mmoles) de 4-cloro-N-veratrilbutiramida en 8 ml de una solución de cloruro de metileno:etanol absoluto 1:3 y se trataron con 3 mmoles de dietilamina. Luego de reflunar la mezcla durante 8 hs. se evaporó el solvente y el residuo se purificó por columna cromatográfica (sistema 2) siendo eluido el producto con cloruro de metileno:metanol 99:1. Se obtuvieron 135 mg (70%) de clorhidrato.

IR: 3120(NH), 1680(C=O), 870,800 y 740(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 36.

RMN ^{13}C : ver tabla 52.

EM (m/z,%): 308(M-HCl,10), 166(C₉H₁₂NO₂,12), 151(166-15,16)
136(151-15,12).

- (4-N-isopropilamino)-N-veratrilbutiramida (143)

Se preparó en la forma indicada para (142) excepto que se calentó a reflujo durante 4 hs. la mezcla de reacción. Partiendo 150 mg de 4-cloro-N-veratrilbutiramida se obtuvieron 118 mg

(65%) de producto como clorhidrato.

IR: 3110(NH), 1670(C=O), 860,790 y 740(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 37.

RMN ^{13}C : ver tabla 53.

EM (m/z,%): 294(M-HCl,13), 166($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$,24), 151(166-15,56),
136(151-15,32), 72($(\text{CH}_3)_2\text{CHNHCH}_2$,100), 44($\text{C}_2\text{H}_6\text{N}$,19).

- (4-N-piperidinilamino)-N-veratrilbutiramida (144)

Se preparó en la forma descripta para (142) excepto que la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 hs. El rendimiento obtenido como su clorhidrato fu de 114 mg (58%) partiendo de 150 mg de cloroamida.

IR: 3120(NH), 1680(C=O), 850,790 y 740(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 38.

RMN ^{13}C : ver tabla 54.

EM (m/z,%): 320(M-HCl,15), 166($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$,13), 151(166-15,54),
136(151-15,15), 98($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$,100).

- 5-cloro-N-veratrilvaleramida (136)

Se preparó en la forma indicada para (134). El producto se purificó por recristalización de agua obteniéndose 145 mg (88%), de producto habiendo partido de 345 mg de clorhidrato de veratrilamina. p.f.83-84°C.

IR: 3120(NH), 1680(C=O), 840,790 y 750(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 32.

RMN ^{13}C : ver tabla 47.

EM (m/z, %): 287(M+2, 18), 285(M, 54), 166($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$, 25), 151
(166-15, 100), 136(151-15, 40), 124($\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$, 5) 119
($\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{CO}$, 3), 91(105-CO, 6).

- (5-N,N-dimetilamino)-N-veratrilvaleramida (145)

Se preparó en la forma descripta para (137). Partiendo de 200 mg de 5-cloro-veratrilvaleramida se obtuvieron 137 mg (59%) de producto como clorhidrato.

IR: 3120(NH), 1680(C=O), 840, 790 y 740(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 35.

RMN ^{13}C : ver tabla 51.

EM (m/z, %): 294(M-HCl, 19), 166($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$, 12), 151(166-15, 10),
136(151-15, 17), 58($\text{C}_3\text{H}_8\text{N}$, 100).

- (5-N,N-dietilamino)-N-veratrilvaleramida (146)

Se disolvieron 143 mg de 5-cloro-N-veratrilvaleramida en una solución de cloruro de metileno:etanol absoluto 1:1 y se trataron con 0,25 ml de dietilamina. Luego de refluja la mezcla durante 5 hs. se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en capa preparativa. Se obtuvieron 126 mg (70%) de rendimiento del producto como clorhidrato.

IR: 3120(NH), 1680(C=O), 850, 790 y 740(CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 36.

RMN ^{13}C : ver tabla 52.

EM (m/z,%): 322 (M-HCl, 7), 166 ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$, 7) 151 (166-15, 100),
136 (151-15, 15), 86 ($\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}$, 15), 72 ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}$, 33), 58
($\text{C}_3\text{H}_8\text{N}$, 31).

- (5-isopropilamino)-N-veratrilvaleramida (147)

Se preparó en la forma indicada para (146) excepto que se usó una relación cloroamida:amina de 1:10 y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 hs. Se purificó por cromatografía en capa preparativa (sistema 1) y se obtuvieron 151 mg de clorhidrato (63%) partiendo de 200 mg de cloroamida.

IR: 3150 (NH), 1680 (C=O), 860, 790 y 740 (CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 37.

RMN ^{13}C : ver tabla 53.

EM (m/z,%): 308 (M-HCl, 5), 166 ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$, 20), 151 (166-15, 100)
124 ($\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$, 42), 72 ((CH_3) $_2\text{CHNHCH}_2$, 43), 44 ($\text{C}_2\text{H}_6\text{N}$, 43).

- (5-N-piperidinilamino)-N-veratrilvaleramida (148)

Se preparó en la forma descripta para (146). Partiendo de 200 mg de 5-cloro-N-veratrilvaleramida se obtuvieron 153 mg (59%) de clorhidrato.

IR: 3130 (NH), 1675 (C=O), 850, 800 y 760 (CH aromático).

RMN ^1H : ver tabla 38.

RMN ^{13}C : ver tabla 54.

EM (m/z, %): 334 (M-HCl, 87), 166 ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$, 11), 151 (166-15, 84),
136 (151-15, 6), 124 ($\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$, 21), 98 ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$, 100)
84 ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$, 99), 70 ($\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$, 20).

MATERIALES Y METODOS UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FARMACOLOGICOS

Se usaron ratas blancas adultas, de la cepa Wistar con un peso entre 190 y 280 g.

Para los experimentos "*in vitro*", los animales fueron sacrificados por decapitación, procediéndose inmediatamente a extraer el órgano a ensayar. Este fue colocado en recipientes conteniendo solución de Krebs-Ringer-Bicarbonato de la siguiente composición en mmoles/l: NaCl: 128,3; KCl: 4,69; CaCl_2 : 1,34; NaCO_3H : 30,2; NaPO_4H_2 : 1,05; MgSO_4 : 1,05, con el agregado de glucosa en concentración 11 mM. La solución nutriente se encontraba a temperatura ambiente y gasificada previamente con una mezcla de 95% de O_2 y 5% de CO_2 .

De cada órgano de ensayo (estómago y vejiga) se diseccionaron, en el medio anteriormente descrito, segmentos longitudinales de aproximadamente 1 cm. Para el estómago, se usó la porción fúndica del mismo; de la vejiga se utilizó una porción

anular obtenida de la región central.

Cada una de las dos piezas obtenidas de sus respectivos órganos fueron colocadas en cámaras de órgano individuales c conteniendo 20 ml de la solución de perfusión mencionada, mantenida a 37°C y gasificada con la mezcla de O₂ y CO₂; el pH del medio fue mantenido a 7,4.

Las tiras musculares a ensayar se fijaban por uno de sus extremos al gancho de vidrio de la cámara, mientras que su otra extremidad se unía por medio de un hilo de sutura a un transductor de fuerza (Statham UC-3) acoplado a un polígrafo de inscripción directa (SAN-EI Biophysigraph-180).

Se obtuvieron registros isométricos de cada una de las preparaciones, aplicando una tensión de 500 g. Se analizó el comportamiento de la actividad muscular de cada tejido respecto de su actividad control.

Previo al ensayo farmacológico, las preparaciones se dejaron estabilizar por unos 30 a 40 minutos, hasta lograr una actividad basal homogénea.

Debido al carácter preliminar de los resultados, no se intentó un estudio cuantitativo sobre la actividad muscular.

Los experimentos "*in vivo*" se llevaron a cabo en ratas anestesiadas con uretano (1,25 g/kg i.p.). Se canuló una vena yugular externa para la administración de drogas y la arteria carótida del otro lado para el control de la presión arterial. El registro del electrocardiograma se hizo median-

te la implantación de agujas de entomólogo de acero inoxidable soldadas a cables conductores aislados. Las agujas se colocaron subcutáneamente en las extremidades distales de los miembros registrándose las derivaciones clásicas de los miembros (I y II).

Los registros de presión arterial y electrocardiograma se hicieron por medio de un polígrafo Beckman de inscripción a tinta. Para el registro de la presión arterial, la cánula implantada en la arteria carótida se conectó a un transductor de presión Statham P23 DB, unido a una etapa de preamplificación del polígrafo.

La frecuencia cardíaca se calculó contando el número de ondas R del electrocardiograma durante 15 segundos y multiplicando el valor obtenido por 4.

En algunas preparaciones se seccionaron los nervios vagos de ambos lados, a la altura de la zona media del cuello. Generalmente, las ratas fueron además traqueotomizadas para evitar dificultades respiratorias originadas en vías aéreas superiores.

En algunos experimentos, las ratas traqueotomizadas se ventilaron artificialmente con aire atmosférico mediante una bomba respiratoria Palmer calibrada a un volumen propulsor de 2 ml/kg y a una frecuencia de 54/min. En estos casos los animales fueron paralizados con Galamina (Flexedil, Rhodia)

a la dosis de 10 mg/kg i.v., que fue repetida según necesidad.

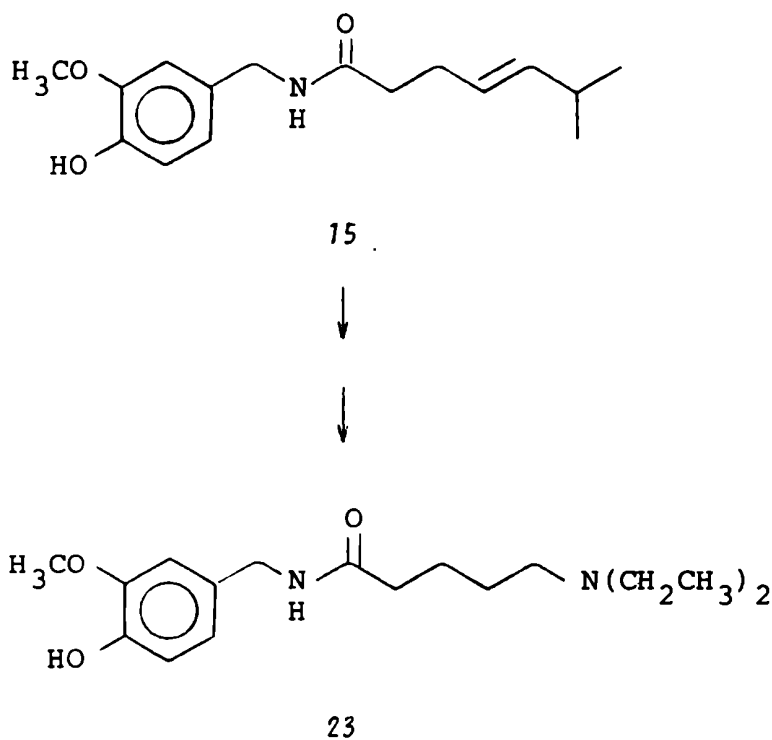
Las drogas a ensayar fueron disueltas en el solvente adecuado utilizándose solución fisiológica (NaCl 0,9 %), alcohol, dimetilsulfóxido, etc. según el caso.

RESUMEN

RESUMEN

Los derivados amídicos de vainillilamina del tipo de la capsaicina, un principio pungente de origen vegetal, poseen actividad farmacológica de diversa naturaleza.

Tiempo atrás se efectuó la transformación de la propia capsaicina (15) en un derivado portante de un grupo dialquil-amino (23) que mostró poseer actividad cardiovascular en animales de experimentación.



Teniendo en cuenta este resultado se proyectó la síntesis de compuestos del tipo alquilaminoalquilbencilamidas.

La función amina en la síntesis de las amidas mencionadas provino de vainillilamina, piperonilamina o veratrilamina y se utilizaron intermediarios que permitieron obtener una variedad de productos con cadenas metilénicas de diferente longitud y distintos sustituyentes en el extremo de la cadena carbonada.

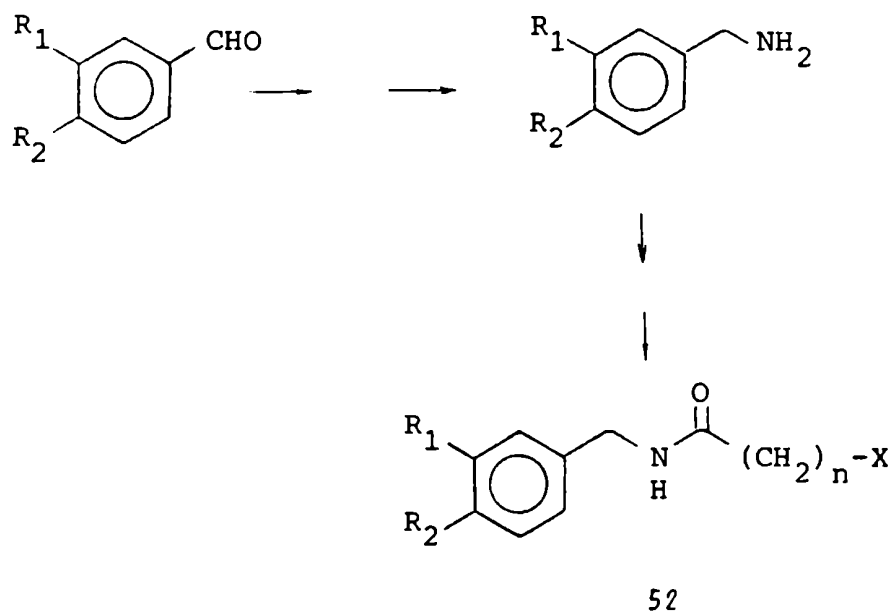
En el presente trabajo de Tesis se desarrollan los siguientes temas:

1. Descripción de los dos principales géneros vegetales productores de sustancias pungentes: el género *Piper* y el género *Capsicum*, considerando su ubicación geográfica y taxonómica, la obtención, purificación y determinación estructural de sus principios activos, y mencionando otros compuestos presentes en especies de dichos géneros conteniendo los grupos 3,4-metilendioxi y 3-metoxi-4-hidroxifenilo.

2. Reseña de los antecedentes sintéticos y farmacológicos de vainillil, piperonil y veratrilamidas que demostraron la relación entre la actividad biológica y la presencia de ciertos grupos funcionales en estas moléculas. La función bencilamida se consideró imprescindible para que los productos sintéticos fueran activos y se operaron ciertas modificaciones estructurales sobre este grupo base que involucraron:

- . el tipo de sustituyente sobre el anillo aromático
- . la longitud de la cadena metilénica
- . los sustituyentes en la cadena metilénica.

3. Presentación y discusión de los resultados obtenidos en los procesos sintéticos, indicando la forma en que se planificaron y desarrollaron las síntesis de los distintos compuestos de acuerdo a la secuencia sintética resumida en el esquema que se muestra a continuación:



Siguiendo los procedimientos delineados en el esquema precedente se preparó un conjunto de productos que responden a la fórmula (52).

De acuerdo a los sustituyentes sobre el anillo aromático R_1 y R_2 los productos se dividieron en tres series:

I. Vainillil, en la cual $R_1 = \text{OCH}_3$ y $R_2 = \text{OH}$

Ia. Benciloxivainillil, en la cual $R_1 = \text{OCH}_3$ y $R_2 = \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

II. Piperonil, en cual R_1 y $R_2 = \text{OCH}_2\text{O}$

III. Veratril, en la cual $R_1=R_2=OCH_3$

Considerando que (n) puede tener valores de 2,3 ó 4 y que X puede ser hidrógeno, cloro, dimetilamino, dietilamino, isopropilamino o piperidinilamino se prepararon: un derivado hidrocarbonado, once compuestos halogenados y cuarenta derivados del tipo alquilamino.

Tanto los compuestos sintetizados como sus intermediarios fueron caracterizados por sus espectros de infrarrojo, de masa y de resonancia magnética nuclear protónica y de carbono-13.

4. Discusión de las características espectroscópicas de RMN 1H y de ^{13}C de los productos sintetizados e intermediarios de los caminos sintéticos.

En los espectros de RMN 1H se analizó el efecto de las distintas funcionalidades en el desplazamiento químico de todas las señales presentes, teniendo en cuenta las propiedades estereoquímicas de algunos de los compuestos analizados, la tendencia a la asociación, los efectos de solvente, de aniso-

tropía magnética de los grupos involucrados y algunos efectos conformacionales.

Se estableció por primera vez la asignación de los valores de desplazamiento químico de ^{13}C de 65 compuestos entre aldehídos, oximas, amidas y aminas, analizándose la correlación existente entre los valores observados y los calculados a través de los datos extraídos de literatura. También en este caso se analizaron los efectos estéricos y electrónicos que afectan la posición de las señales en RMN ^{13}C aplicándose nuevas conclusiones sobre efectos conformacionales de sustituyentes aromáticos al cálculo de los desplazamientos químicos de estos carbonos.

5. Actividad farmacológica de los compuestos sintetizados.

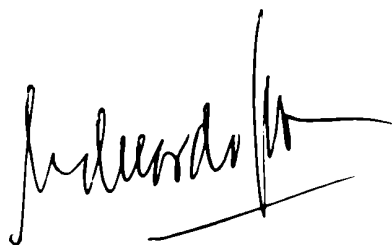
En ensayos preliminares se observaron marcadas diferencias de actividad farmacológica en la acción presentada por los compuestos sintetizados que fueron ensayados. Considerando los resultados obtenidos se llegó a la conclusión de que tanto la

naturaleza de los grupos sustituyentes del anillo aromático como la del grupo presente en el extremo de la cadena lateral afectan las propiedades de estos compuestos.

Se estudió la influencia de productos pertenecientes a las tres series sobre algunos parámetros cardiovasculares, como por ejemplo: la frecuencia cardíaca, el electrocardiograma y la presión arterial, detectándose en algunos casos efectos que podrían ser consecuencia de una acción depresora, ejercida por los compuestos ensayados a nivel del músculo cardíaco, similar a la de algunos productos con propiedades antiarrítmicas.

6. Parte experimental en la que se detallan las técnicas empleadas para la síntesis, aislamiento y caracterización de todas las sustancias obtenidas.

Además se describen los ensayos de actividad farmacológica desarrollados "in vitro" e "in vivo".



BIBLIOGRAFIA

- 1 F. Keller y M.W. Klohs, *J. Nat. Prod.*, 26, 1 (1963).
- 2 E. Gildmeister y F.R. Hoffman, *Die Atherischen Öle*, Band IV, Akademie-Verlag, Berlin, p. 512 (1956).
- 3 L. R. Parodi, *Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería*, Ed. Acme S.A.C.I., Bs.As., pag. 322 (1959).
- 4 L. H. Bailey, *The Standard Cyclopedia of Horticulture*, Mac Millan Co., New York, Vol. I, pag. 658 (1941).
- 5 F. Oersted, *Schweiggers Journ. f. Chemie und Phys.*, 29, 80 (1820).
(en referencia 9)
- 6 L. Rügheimer, *Ber.*, 15, 1390 (1882).
- 7 A. Ladenburg y M.Scholtz, *Ber.*, 27, 2958 (1894).
- 8 O. Doebner, *Ber.*, 23, 2372 (1890).
- 9 E. Ott y K. Zimmermann, *Liebigs Ann.*, 425, 314 (1921).
- 10 H. Lohaus, *J. pr. Chem.*, 227, 235 (1928).
- 11 A. A. Newman, *Chem. Prod. (London)*, 16, 379 (1953).
- 12 C. K. Atal, K. L. Dhar y J. Singh, *J. Nat. Prod.*, 38, 256 (1975).
- 13 H. Buchholtz, *Almanach od. Taschenbuch für Scheidekünstler u. Apotheker Weimar*, 37, 1 (1816).
- 14 M. Braconnot, *Ann. chim. phys.*, 6, 122 (1817).
- 15 J. C. Tresh, *Pharm. J. and Trans.*, (3) 7, 21, 259, 473 (1876-1877), 8, 187 (1877-1878).
- 16 R. Tice, *Amer. J. Pharm.*, 105, 320 (1933).
- 17 K. Micko, *Z. Nahr. Genussm.*, 1, 818 (1898), 2, 411 (1899).
- 18 E. K. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, 41, 115 (1919).
- 19 E. K. Nelson y L. E. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.*, 45, 2179 (1923).

- 20 P. A. Levene y C. H. Allen, *J. Biol. Chem.*, 27, 433 (1916).
- 21 E. K. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, 41, 2121 (1919).
- 22 A. Lapworth y F. A. Royle, *J. Chem. Soc.*, 115, 1109 (1919).
- 23 E. Ch. S. Jones y F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.*, 127, 2588 (1925).
- 24 J. Molnar, *Arzneimittel-Forsch.*, 15, 718 (1965).
- 25 N. Jancsó y A. Jancsó-Gábor, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmakol.*, 236, 142 (1959).
- 26 J. Pórzász y N. Jancsó, *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 16, 299 (1959).
- 27 N. Jancsó, A. Jancsó-Gábor e I. Takáts, *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 19, 113 (1961).
- 28 N. Jancsó, *Pharmacology of Pain, Proc. 3rd. Int. Pharmac. Meet. 9*, Pergamon Press, Oxford y New York, pag. 33 (1960).
- 29 A. Jancsó-Gábor, J. Szolcsányi y N. Jancsó, *J. Physiol. (London)* 208, 449 (1970).
- 30 J. Szolcsányi y A. Jancsó-Gábor, *The Pharmacology of Thermoregulation, Symp.*, San Francisco, Karger, Basel, pag. 395 (1973).
- 31 J. Pórszász, G. Such y K. Pórszász-Gibisz, *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 12, 189 (1957).
- 32 H. M. Coleridge, J. C. G. Coleridge y C. Kidd, *J. Physiol. (London)*, 170, 272 (1964).
- 33 D. Brender y M. M. Webb-Peploe, *Am. J. Physiol.*, 217, 1837 (1969).
- 34 Y. Monsereenuson, *Toxicol. Lett.*, 3, 279 (1979).
- 35 J. Szolcsányi y L. Barthó, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmakol.* 305, 83 (1978).
- 36 K. Horváth, G. Jancsó y M. Wollemann, *Brain Research*, 179, 401 (1979).

- 37 J. Szolcsányi y A. Jacsó-Gábor, *Arzneimittel Forsch.*, 25, 1877 (1975).
- 38 A. A. Newman, *Chem. Prod.*, (London), 28, 102 (1954).
- 39 L. Issekutz, P. Hajdú y J. Pórszász, *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. Suppl.* 9, 107 (1955).
- 40 O. Sticher, F. Soldati y R. K. Joshi, *J. Chromatogr.*, 166, 221 (1978).
- 41 E. L. Johnson, R. E. Majors, L. Werum y P. Reiche, *Proc. Symp. Anal. Foods Beverages*, 1, 17 (1979), G. Charalambous Academic New York, C.A.: 91: 89682y (1979).
- 42 J. E. Woodbury, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 63, 556 (1980).
- 43 P. Hoffman, M. C. Lego y W. Galetto, *J. Agric. Food. Chem.*, 31, 1326 (1983).
- 44 E. Grushka y P. Kapral, *Sep. Sci.*, 12, 415 (1977), C.A.: 86: 169434f (1977).
- 45 J. Jurenitsch, W. Kubelka y K. Jentzsch, *Sci. Pharm.*, 46, 307 (1978).
- 46 K. Iwai, T. Suzuki, H. Fujiwake y S. Oka, *J. Chromatogr.*, 172, 303 (1979).
- 47 H. B. Arzeno y E. G. Gros, *resultados no publicados*.
- 48 E. Spath y S. F. Darling, *Ber.*, 63B, 737 (1930).
- 49 I. Jezo, *Chem. zvesti*, 29, 714 (1975).
- 50 J. Einhorn, *Liebigs Ann.*, 343, 207 (1905).
- 51 H. Nakajima, *J. Pharm. Soc. Japan*, 66, 13 (1946).

- 52 M. Takahashi, K. Osawa y J. Ueda, *J. Pharm. Soc. Japan*, 96, 137 (1976).
- 53 P. L. Tsai, H. Ueda y Ch. Tatsumi, *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkai-Shi*, 16, 346 (1969), C.A.: 98561p (1971).
- 54 M. M. Buzas y C. Dufour, *Ann. Pharm. franc.*, 17, 453 (1959).
- 55 A. A. Challis y G. R. Clemo, *J. Chem. Soc.*, 613 (1947).
- 56 S. H. S. Sharadama, G. B. Maddi, S. N. Kulkarni, P. B. Satur y K. S. Nargund, *J. Karnatak. Univ.*, 2, 19 (1957).
- 57 K. Takagy, Y. Kasuya, K. Fujie, M. Watanabe y S. Kayaoka, *Chem. Pharm. Bull.*, 11, 654 (1963).
- 58 P. Borgna, L. Vicarini y G. Calderara, *Farmaco, Ed. Sci.*, 32, 813 (1977), C.A.: 190339e (1978).
- 59 G. Ferrari y V. Vecchietti, *Eur. Pat. Appl.* 30009 (C1C07C103/58) (1981), C.A.: 204230w (1981).
- 60 C. Materne, *Ger. Offen. DE* 3022002 (C1C07D211/90) (1981), C.A.: 104103j (1982).
- 61 S. Kobayashi, *Chem. Z. I.*, 1028 (1928).
- 62 S. Kaplansky, *Ber.*, 60, 1843 (1927).
- 63 E. Ott y K. Zimmermann, *Liebigs Ann.*, 425, 328 (1921).
- 64 R. F. Borch, *Org. Synthesis*, 52, 124 (1972).
- 65 R. F. Borch, M. D. Bernstein y H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 2897 (1971).
- 66 C. E. Boozer, G. S. Hammond. C. E. Hamilton y J. N. Sen, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3233 (1955).

- 67 A. G. Davies, *Organic Peroxides*, Butterworth and Co. Ltd., London, pag. 110 (1961).
- 68 S. Patai, *The Chemistry of the amino group*, Interscience Publishers, J. Wiley and Sons, pag. 320 (1968).
- 69 referencia 68, pag. 321.
- 70 H. L. J. Bacstrom, *J. Am. Chem. Soc.*, 49, 1460 (1927).
- 71 J. A. Pearl y D. L. Beyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 6106 (1954).
- 72 J. A. Pearl y D. L. Beyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 2224 (1954).
- 73 O. L. Brady y F. P. Dunn, *J. Chem. Soc.*, 105, 2409 (1914).
- 74 P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, pag. 153 (1979).
- 75 E. Breitner, E. Roginsky y P. N. Rylander, *J. Chem. Soc.*, 2918 (1959).
- 76 W. E. Rosen y M. J. Green, *J. Org. Chem.*, 28, 2797 (1963).
- 77 A. H. Ford-Moore y J. W. C. Phillips, *Rac. trav. chim.*, 53, 845 (1934).
- 78 A. R. Fersht y W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 5432 (1970).
- 79 J. D. Albright y L. Goldman, *J. Org. Chem.*, 30, 1107 (1965).
- 80 J. Quick y J. K. Crelling, *J. Org. Chem.*, 43, 155 (1978).
- 81 R. L. Merker y M. J. Scott, *J. Org. Chem.*, 26, 5180 (1961).
- 82 C. H. Heathcock y R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 1746 (1971).
- 83 C. E. Ballou y H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 3188 (1954).
- 84 K. Kurita, *Chem. Ind. (London)*, 345 (1974).
- 85 A. J. Gordon y R. A. Ford, *The Chemist's Companions, A Handbook of Practical Data, Techniques, and References*, John Wiley and Sons, New York, pag. 59-60 (1972).

- 86 H. H. Wasserman, D. J. Hlasta, A. W. Tremper y J. S. Wu, *J. Org. Chem.*, 46, 2999 (1981).
- 87 T. Polonski y A. Chimiak, *Tetrahedron Lett.*, 15, 2453 (1974).
- 88 P. Bey y J. P. Vever, *Tetrahedron Lett.*, 18, 1455 (1977).
- 89 A. Galat y G. Elion, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 1566 (1943).
- 90 G. P. Petit y E. G. Thomas, *J. Org. Chem.*, 24, 895 (1959).
- 91 E. Mc. C. Arnett, J. G. Miller y A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 5635 (1970).
- 92 F. F. Blicke y C. Lu, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3933 (1972).
- 93 C. W. Huffman, *J. Org. Chem.*, 23, 727 (1958).
- 94 S. Patai y S. Weiss, *J. Chem. Soc.*, 1035 (1959).
- 95 J. C. Sheehan y D. D. H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 1154 (1958).
- 96 G. Losse y D. Nadolski, *J. Prakt. Chem.*, 24, 118 (1964).
- 97 E. Fischer y O. Warburg, *Ber.*, 3997 (1815).
- 98 T. Curtius, *Ber.*, 16, 753 (1883).
- 99 U. Hertgartner, A. D. Bartho, J. F. Blount, W. Leimgruber, M. E. Larscheid y J. W. Scott, *J. Org. Chem.*, 44, 3748 (1979).
- 100 G. Losse y W. Zonnchen, *Liebigs Ann.*, 636, 140 (1970).
- 101 J. O. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, 355 (1967).
- 102 T. Kametani, K. Higashiyama, T. Honda y H. Otomasu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2935 (1982).
- 103 C. Schotten, *Ber.*, 17, 2545 (1884).
- 104 C. Schotten, *Ber.*, 23, 3430 (1890).
- 105 N. O. V. Sonntag, *Chem. Rev.*, 52, 237 (1953).

- 106 F. Zymalkowski, *Methodicum Chemicum, C-N Compounds*, Academic Press, New York, Vol. 6, pag. 439-507 (1975).
- 107 D. Barton y W. D. Ollis, *Comprehensive Organic Chemistry, The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*, Pergamon Press, Oxford, Vol II, pag. 3-24 (1979).
- 108 E. Muller, *Methoden der Organischen Chemie, (Houben-Weyl)*, Thieme, Stuttgart, Vol XI/I, 4th edn., (1957).
- 109 I. T. Harrison y S. Harrison, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Wiley and Sons, New York, Vol I-IV (1971).
- 110 L. F. Fieser y M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley and Sons, New York, Vol. 1 (1967).
- 111 referencia 68, pag. 277.
- 112 C. Reichart, *Solvent Effects in Organic Chemistry*, Verlag Chemie, Weinheim, pag. 147 (1979).
- 113 S. R. Palit, *J. Org. Chem.*, 12, 752 (1947).
- 114 N. A. Lange, *Handbook of Chemistry*, Handbook Publishers Inc. New York, 5th edn., (1944).
- 115 referencia 68, pag. 172.
- 116 referencia 107, pag. 35.
- 117 referencia 106, pag. 453.
- 118 referencia 108, pag. 28.
- 119 referencia 68, pag. 174.
- 120 referencia 107, pag. 36.
- 121 J.S. Buck y W.S. Ide, *Org. Synth. Coll. Vol II*, 622 (1943).

- 122 W. D. Phillips, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 70, 817 (1958), citado por J. A. Pople, W. G. Schneider y H. J. Bernstein, referencia 148, pag. 374.
- 123 G. J. Karabatsos, R. A. Taller y F. M. Vane, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2326 (1963).
- 124 Z. W. Wolkowski, N. Thoai y J. Wiemann, *Tetrahedron Lett.*, 93 (1970).
- 125 D. Y. Curtin, J. A. Gours, W. H. Richardson y K. L. Reinhart, *J. Org. Chem.*, 24, 93 (1959).
- 126 H. M. Hutton y T. Scafeffer, *Can. J. Chem.*, 41, 1623 (1963).
- 127 S. Brownstein, *J. Org. Chem.*, 28, 2919 (1963).
- 128 A. C. Huitric, D. B. Roll y R. De Boer, *J. Org. Chem.*, 32, 1661 (1967).
- 129 G. J. Karabatsos, R. A. Taller y F. M. Vane, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2327 (1963).
- 130 G. J. Karabatsos y N. Hsi, *Tetrahedron*, 23, 1079 (1967).
- 131 E. Lustig, *J. Phys. Chem.*, 65, 491 (1961).
- 132 G. J. Karabatsos y K. L. Krumel, *Tetrahedron*, 23, 1097 (1967).
- 133 G. J. Karabatsos y R. A. Taller, *Tetrahedron*, 24, 3347 (1968).
- 134 J. Jonezawa, I. Morishima y K. Fukuta, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 41, 2297 (1968).
- 135 E. J. Poziomek, D. N. Kramer, W. A. Mosher y H. O. Michel, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 3916 (1961).
- 136 R. J. Crawford y Ch. Woo, *Can. J. Chem.*, 43, 3178 (1965).

- 137 H. Hjeds, K. P. Hausen y B. Jerslev, *Acta Chem. Scand.*, 19, 2166 (1965).
- 138 I. Pejković-Tadić, H. Hranisavljević-Jakovljević, S. Nesić, C. Pascual y W. Simon, *Helv. Chim. Acta*, 48, 1157 (1965).
- 139 *The Sadtler Standard Spectra*, Sadtler Research Laboratories, Inc., E.E.U.U., espectros de RMN ^1H N°: 21157, 10619 y 197 (1976). E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon, *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*, Ed. Alhambra, Madrid, (1980).
- 140 L. M. Jackman y S. Sternhell, *Applications to Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, London, pag. 64 (1969).
- 141 R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, 3, 564 (1935).
- 142 S. Basu y C. W. N. Cumper, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 325 (1974).
- 143 R. J. W. Le Fevre y J. Northcott, *J. Chem. Soc.*, 2235 (1949).
- 144 R. W. Kilb, C. C. Lin y E. B. Wilson, *J. Chem. Phys.*, 26, 1695 (1957).
- 145 H. Saito y K. Nukada, *Tetrahedron Lett.*, 2117 (1965).
- 146 H. Saito, K. Nukada y M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, 2124 (1964).
- 147 W. F. Trager y A. C. Huitric, *Tetrahedron Lett.*, 825 (1966).
- 148 J. A. Pople, W. G. Schneider y H. J. Bernstein, *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance*, Mc Graw Hill, New York, capítulo 7 (1959).
- 149 R. E. Klinck y J. B. Stothers, *Can. J. Chem.*, 40, 1071 (1962).

- 150 L. M. Jackman y R. H. Wiley, *J. Chem. Soc.*, 2881 (1960).
- 151 J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 24, 1111 (1956).
- 152 J. S. Waugh y R. W. Feseenden, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 846 (1957).
- 153 H. Spiesecke y W. G. Schneider, *J. Chem. Phys.*, 35, 722 (1961).
- 154 R. D. Knudsen, A. G. Morrice y H. R. Snyder, *J. Org. Chem.*, 40, 2878 (1975).
- 155 T. Jonezawa, I. Morishima y K. Takeuchi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 40, 1807 (1967).
- 156 K. D. Berlin y S. Rengaraju, *J. Org. Chem.*, 36, 2912 (1971).
- 157 W. Z. Heldt, *Organic Reactions*, 11, 1 (1960).
- 158 N. L. Owen y N. Sheppard, *Proc. Chem. Soc.*, 264 (1963).
- 159 C. Heathcock, *Can. J. Chem.*, 40, 1865 (1962).
- 160 L. I. Kruse y J. K. Cha, *Tetrahedron Lett.*, 48, 2367 (1963).
- 161 L. I. Kruse, Ch. W. Debrosse y C. H. Kruse, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 5435 (1985).
- 162 T. Schaefer y T. A. Wildman, *Can. J. Chem.*, 57, 450 (1979).
- 163 N. N. Dhaneshwar, S. S. Tarvale y L. M. Pant, *Acta Crystallogr. Sect. B*, 32, 2159 (1976).
- 164 L. Radom, W. J. Hehre, J. A. Pople, G. L. Carlson y W. G. Fateley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 302 (1972).
- 165 T. Schaefer y R. Laatikainen, *Can. J. Chem.*, 61, 224 (1983).
- 166 referencia 148, pag. 412.
- 167 referencia 140, pag. 111.
- 168 A. W. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 3598 (1958).

- 169 L. W. Reeves, E. A. Allan y K. O. Stromme, *Can. J. Chem.*, 38, 1249 (1960).
- 170 R. J. Ouellette, *Can. J. Chem.*, 43, 707 (1965).
- 171 G. M. Anderson, P. A. Kollman, L. N. Domelsmith y K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 2344 (1979).
- 172 D. W. Mathieson, *Nuclear Magnetic Resonance for Organic chemists*, Academic Press Inc., New York, pag. 34 (1967).
- 173 R. H. Bible, *Interpretation of NMR Spectra, an empirical Approach*, Plenum Press, New York, Pag. 65 (1965).
- 174 referencia 172, pag. 40.
- 175 A. Rauk, D. F. Tavares, M. A. Khan, A. J. Borkent y J. F. Olson, *Can. J. Chem.*, 61, 2572 (1983).
- 176 F. A. Bovey, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Academic Press, New York, pag. 76 (1969).
- 177 referencia 148, pag. 365.
- 178 referencia 140, pag. 361.
- 179 referencia 176, pag. 365.
- 180 W. E. Stewart y T. H. Siddall, *Chem. Rev.*, 70, 517 (1970).
- 181 B. Sunners, L. H. Piette y W. G. Schneider, *Can. J. Chem.*, 38, 681 (1960).
- 182 L. A. La Planche y M. T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3728 (1963).
- 183 L. A. La Planche y M. T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 337 (1964).
- 184 F. A. L. Anet y A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5250 (1965).

- 185 H. S. Gutowsky, J. Jonas y T. H. Siddall, *J. Am. Chem.*, 80
4300 (1967).
- 186 H. Paulsen y K. Todt, *Angew. Chemie, Int. Ed. Engl.*, 5, 899 (1966).
- 187 H. Paulsen y K. Todt, *Ber.*, 100, 3385 (1967).
- 188 R. M. Moriarty, *J. Org. Chem.*, 28, 1206 (1963).
- 189 J. V. Hatton y R. E. Richards, *Moo. Phys.*, 3, 253 (1960).
- 190 referencia 139, pag. 134.
- 191 S. Mizushima, T. Shimanouchi, S. Nakagura, K. Kuratani,
M. Tsuboi, H. Baba y O. Fujioka, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 3490
(1950).
- 192 J. E. Worsham y M. E. Hobbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 206 (1974).
- 193 I. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 35, 540 (1962).
- 194 A. Kotera, S. Shibata y K. Sone, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6183
(1955).
- 195 G. R. Leader y J. F. Gormley, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 5731 (1951).
- 196 M. Davies y D. K. Thomas, *J. Phys. Chem.*, 60, 767 (1956).
- 197 D. E. De Graff y G. B. B. M. Sutherland, *J. Chem. Phys.*, 26,
716 (1957).
- 198 J. C. N. Ma y E. W. Warnhoff, *Can. J. Chem.*, 43, 1849 (1965).
- 199 G. E. Hawkes, K. Herwig y J. D. Roberts, *J. Org. Chem.*, 39,
1017 (1974).
- 200 Z. W. Wolkowski, E. Vauthier, B. Gonbeau y H. Sauvaitre,
Tetrahedron Lett., 565 (1972).
- 201 M. Allen y J. D. Roberts, *Can. J. Chem.*, 59, 451 (1981).

- 202 M. M. Caldeira, V. M. S. Gil, *Tetrahedron*, 32, 2613 (1976),
- 203 G. C. Levy y G. I. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 4897 (1972).
- 204 D. J. Calvert, R. C. Cambie y B. R. Davies, *Org. Magn. Reson.*, 12, 583 (1979).
- 205 L. F. Johnson y W. C. Jankowski, *Carbon-13 Spectra*, Wiley Interscience, New York, (1972).
- 206 A. F. Erasmuson, R. S. Ferrier, N. C. Franca, H. E. Gottlieb y E. Wenkert, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 492 (1977).
- 207 H. Takai, K. So y Y. Sasaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 1303 (1978).
- 208 W. Bremser, B. Franke y H. Wagner, *Chemical Shift Ranges in Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Verlag Chemie, Weinheim (1982).
- 209 E. Breitmaier y W. Woelter, *¹³C NMR Spectroscopy*, Verlag Chemie, Weinheim (1978).
- 210 C. P. J. Vuik, M. ul Hasan y C. E. Holloway, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1214 (1979).
- 211 M. Ieven, A. J. Vlietinck, D. A. Vanden Berghe, J. Totte, R. Dommissie, E. Esmans y F. Alderweireldt, *J. Nat. Prod.*, 45, 564 (1982).
- 212 G. C. Levy y G. L. Nelson, *Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13* Ediciones Bellaterra S.A., pag. 146 (1976).
- 213 R. A. Lichter, D. E. Dorman y R. Wasylischen, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 930 (1974).
- 214 A. Danoff, M. Franzen-Sieveking, R. L. Lichter y S. N. Y. Falso-Free, *Org. Magn. Reson.*, 12, 83 (1979).

- 215 D. W. Clack, N. Khan y D. A. Wilson, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 860 (1981).
- 216 N. Gurudata, *Can. J. Chem.*, 50, 1956 (1972).
- 217 P. C. Lauterbur, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 1838 (1981).
- 218 P. C. Lauterbur, *Tetrahedron Lett.*, 274 (1961).
- 219 H. Spiesecke y W. G. Schneider, *Tetrahedron Lett.*, 468 (1961).
- 220 K. S. Dhami y J. B. Stothers, *Can. J. Chem.*, 44, 2855 (1966).
- 221 N. Yoshimi y Y. Fukiko, *Org. Magn. Reson.*, 11, 607 (1968).
- 222 A. Makriyannis y J. J. Knittel, *Tetrahedron Lett.*, 2753 (1979).
- 223 J. J. Knittel y A. Makriyannis, *J. Med. Chem.*, 24, 906 (1981).
- 224 G. M. Anderson, P. A. Kollman, L. N. Dommelsmith y K. N. J. Houk, *J. Med. Chem.*, 23, 830 (1980).
- 225 L. N. Dommelsmith, T. A. Eaton K. N. Houk, G. M. Anderson R. A. Glennon, A. T. Shulgin, N. Castagnoli y P. A. Kollman, *J. Med. Chem.*, 24, 1414 (1981).
- 226 A. Makriyannis y S. Fesik, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 6462 (1982).
- 227 K. L. Williamson y J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 5082 (1976).
- 228 G. van Binst y D. Tourwe, *Org. Magn. Reson.*, 4, 625 (1972).
- 229 S. Berger, *Tetrahedron*, 34, 3133 (1978).
- 230 W. Mc Farlane, *J. Chem Soc. Chem. Commun.*, 418 (1970).
- 231 D. E. Dorman y F. A. Bovey, *J. Org. Chem.*, 38, 1719 (1973).
- 232 D. R. Bauer, D. E. Dorman y J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 1821 (1974).

- 233 I. D. Rae, *Aust. J. Chem.*, 32, 567 (1979).
- 234 P. S. Pregosin y E. W. Randall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 399 (1971).
- 235 D. K. Dalling y D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 6612 (1967).
- 236 referencia 212, pag. 136.
- 237 J. B. Stothers, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Academic Press, London, pag. 303 (1972).
- 238 referencia 209, pag. 159.
- 239 L. M. Jackman y D. P. Kelly, *J. Chem. Soc. (B)*, 102 (1970).
- 240 H. Kwart y L. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 4552 (1964).
- 241 H. D. Holtz y L. M. Stock, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 2404 (1965).
- 242 V. W. Laurie y J. S. Muentzer, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 2884 (1966).
- 243 B. V. Cheney y D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 5319 (1967).
- 244 G. E. Maciel, *J. Chem. Phys.*, 42, 2746 (1965).
- 245 M. A. Christ. P. Diehl, H. R. Schneider y H. Dahn, *Helv. Chim. Acta*, 44, 865 (1961).
- 246 D. M. Grant y B. V. Cheney, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 5315 (1967).
- 247 referencia 209, pag. 135.
- 248 A. D. Buckingham, *Can. J. Chem.*, 38, 300 (1960).
- 249 M. T. Pitakanen, I. O. O. Korhonen y J. N. J. Korvola, *Tetrahedron*, 37, 529 (1981).
- 250 G. Miyazima y K. Takahashi, *J. Phys. Chem.*, 75, 331 (1971).
- 251 W. M. Lichtman y D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 1400 (1968).

- 252 D. M. Grant y E. G. Paul, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 2984 (1964).
- 253 M. L. Huggins, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4123 (1953).
- 254 referencia 237, pag. 134.
- 255 H. Beierbeck y J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, 53, 1307 (1975).
- 256 H. Beierbeck y J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, 54, 632 (1976).
- 257 H. Beierbeck y J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, 54, 2895 (1976).
- 258 H. Beierbeck y J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, 55, 2813 (1977).
- 259 O. A. Subbotin y N. M. Sergeyev, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 1080 (1975).
- 260 G. W. Buchanan, G. Montaudo, P. Finocchiaro, *Can. J. Chem.*, 52, 767 (1974).
- 261 M. E. Ando, J. T. Gerig y E. F. Weigand, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 3172 (1982).
- 262 V. Cheney y D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 5319 (1967).
- 263 L. P. Lindeman y J. Q. Adams, *Anal. Chem.*, 43, 1245 (1971).
- 264 H. Eggert y C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 3710 (1973).
- 265 J. E. Sarneski, H. L. Surprenant, F. K. Molen y Ch. N. Reilley, *Anal. Chem.*, 47, 2116 (1975).
- 266 J. Llinarés, J. Elguero, R. Faure y E. J. Vincent, *Org. Magn. Reson.*, 14, 20 (1980).
- 267 D. L. Rabenstein y T. L. Mayo, *J. Magn. Reson.*, 24, 27 (1973).
- 268 R. E. Carhart y C. Djerassi, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1753 (1973).
- 269 W. J. Horsley, H. Sternlicht y J. S. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 680 (1970).

- 270 I. Morishima, K. Okada, T. Jonezawa y K. Goto, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 3392 (1971).
- 271 B. Bianchin y J. J. Delpuech, *Tetrahedron*, 30, 2859 (1974).
- 272 H. Booth y D. V. Griffiths, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 842 (1973).
- 273 A. Bax, R. Freeman y S. P. Kempell, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 4849 (1980).
- 274 J. Mc Kenna y J. M. Mc Kenna, *J. Chem Soc. (B)*, 644 (1969).
- 275 M. L. Stien, G. Ghiurdoglu, R. Ottinger, J. Reisse y H. Christol, *Tetrahedron*, 27, 411 (1971).
- 276 I. Morishima, K. Yoshikawa, K. Okada, T. Yonezawa y K. Goto, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 165 (1973).
- 277 F. Bohlman y R. Zeisberg, *Ber.*, 108, 1043 (1975).
- 278 G. Lukacs, A. Picot, Y. Lusinchí, J. Koch y A. Perlin, *C. R. Acad. Sci. Paris*, 272, 2171 (1971) en referencia 212, pag. 88.
- 279 A. Ahond, M. M. Janot, N. Langlois, G. Lukacs, P. Potier, P. Rasoanaivo, M. Sangare, N. Neuss, M. Plat, J. Le Men, E. W. Hagaman y E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 633 (1974).
- 280 I. Morishima y K. Yoshikawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 2950 (1975).
- 281 L. F. Blackwell, P. D. Buckley y K. W. Jolley, *Aust. J. Chem.*, 29, 2423 (1976).
- 282 referencia 209, pag. 80.
- 283 T. D. Brown, *Ph. D. Thesis, University of Utah, Salt Lake City, Utah* (1966), citado en referencia 269.
- 284 W. J. Horsley y H. Sternlicht, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 3738 (1968).

- 285 J. N. Schoolery, *J. Chem. Phys.*, 31, 1427 (1959).
- 286 G. Batchelor, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 3410 (1975).
- 287 J. A. Pople y M. S. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 4253 (1967).
- 288 T. Yonezawa, I. Morishima y Y. Ohmori, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 1267 (1970).
- 289 I. Morishima, K. Okada, M. Ohashi y T. Yonezawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 33 (1971).
- 290 P. C. Lauterbur, *J. Chem. Phys.*, 38, 1406 (1963).
- 291 R. J. Pugmire y D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 4232 (1968).
- 292 T. D. Alger, D. M. Grant y E. G. Paul, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 5397 (1966).
- 293 W. Adam, A. Grimisen y G. Rodriguez, *Tetrahedron*, 23, 2514 (1967).
- 294 R. R. Biekofsky, A. B. Pomilio, M. B. Ferrero y R. H. Contreras, *II Reunión anual de la Sociedad Argentina de Investigaciones en Química Orgánica*, San Luis (1985).
- 295 *The Merck Index*, Merck and Co., Inc., 9th edn. pag. 643 y 1047, (1976), C. A.: 54143 (1955).
- 296 E. M. Vaughan Williams, *Classification on anti-arrhythmic drugs, Symposium on cardiac arrhythmias*, F. Sandoe, Sodertalje, Sweden, pag. 449 (1970).
- 297 referencia 295, pag. 23, 117, 599, 684, 952, 1016 y 1277.
- 298 R. Gamse, A. Molnar y F. Lembeck, *Life. Sci.*, 25, 629 (1979).
- 299 P. Hegyes y S. Foeldéak, *Acta Phys. et. Chim.*, 20, 115 (1974).

- 300 A. G. Hayes, *Life Sci.*, 34, 1241 (1984).
- 301 H. Coleridge y J. Coleridge, *Modern Trends in Physiology*,
Downman Eds., Butterworths, London, Pag. 245-267 (1972).
- 302 L. Barthó y J. Szolcsányi, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*,
305, 75 (1978).
- 303 N. Jancsó, A. Jancsó-Gábor y J. Szolcsányi, *Brit. J. Pharmacol.*,
33, 32 (1968).
- 304 N. Jancsó, A. Jancsó-Gábor y J. Szolcsányi, *Brit. J. Pharmacol.*,
31, 138 (1967).
- 305 J. Mólnar, *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 35, 369 (1969).
- 306 J. Porszasz y K. Porszasz-Gibisz, *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*,
37, 204 (1970).
- 307 A. Goodman Gilman, A. Gilman y L. Goodman, *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, Panamericana, Bs.As., 6ªed., pag. 769,
(1982).
- 308 E. Winslow, *Pharmac. Ther.*, 24, 401 (1984).
- 309 H. L. Holmes, C. C. Lee y A. Mooradian, *J. Am. Chem. Soc.*, 69,
1998 (1947).
- 310 A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1060 (1948).
- 311 W. Schliemann, *Wiss. Z. Univ. Halle*, 30, 65 (1981).
- 312 V. du Vigneaud, R. Dorfmann y H. S. Loring, *J. Biol. Chem.*,
98, 577 (1932).
- 313 C. A. Russo, *Catabolismo del alcaloide hordenina en la planta Hordeum vulgare* (Cebada), pag. 102 (1982).

- 314 S. Krishnamurty y H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, 47, 276 (1982).
- 315 H. E. Fierz-David y W. Kuster, *Helv. Chim. Acta*, 22, 82 (1939).
- 316 G. Tsatsas, C. Sandris, D. Kontonasios, J. F. Zarolinski,
R. K. Browne y L. H. Possley, *J. Med. Chem.*, 10, 235 (1967).
- 317 E. Marcus, *Ber.*, 24, 3650 (1891).
- 318 R. Ciusa, *Gazz. Chim. Ital.*, 37, 463 (1907).
- 319 A. Dornow, K. J. Fest y H. D. Jordan, *Ber.*, 90, 2124 (1957).

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	25
Tabla 2.....	32
Tabla 3.....	64
Tabla 4.....	66
Tabla 5.....	68
Tabla 6.....	70
Tabla 7.....	79
Tabla 8.....	82
Tabla 9.....	87
Tabla 10.....	89
Tabla 11.....	90
Tabla 12.....	92
Tabla 13.....	94
Tabla 14.....	97
Tabla 15.....	98
Tabla 16.....	102
Tabla 17.....	105
Tabla 18.....	108
Tabla 19.....	110
Tabla 20.....	114
Tabla 21.....	116
Tabla 22.....	118
Tabla 23.....	121

Tabla 24.....	123
Tabla 25.....	127
Tabla 26.....	130
Tabla 27.....	134
Tabla 28.....	137
Tabla 29.....	140
Tabla 30.....	163
Tabla 31.....	164
Tabla 32.....	165
Tabla 33.....	169
Tabla 34.....	196
Tabla 35.....	197
Tabla 36.....	201
Tabla 37.....	205
Tabla 38.....	209
Tabla 39.....	224
Tabla 40.....	225
Tabla 41.....	226
Tabla 42.....	230
Tabla 43.....	231
Tabla 44.....	233
Tabla 45.....	235
Tabla 46.....	241
Tabla 47.....	242
Tabla 48.....	249

Tabla 49	260
Tabla 50	265
Tabla 51	266
Tabla 52	268
Tabla 53	270
Tabla 54	272
Tabla 55	280
Tabla 56	286
Tabla 57	293
Tabla 58	297
Tabla 59	308
Tabla 60	310
Tabla 61	313
Tabla 62	320
Tabla 63	324
Tabla 64	325
Tabla 65	326
Tabla 66	327
Tabla 67	330

